

Aus der Abteilung "Klinische Forschung"  
der Schering AG – Berlin

Direktor: Priv. Doz. Dr. med. Gerhard Laudahn

---

VERÄNDERUNGEN IM ELEKTROKARDIOGRAMM GESUNDER  
WÄHREND DES ORALEN GLUCOSETOLERANZTESTES.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

---

vorgelegt von

Klaus Dieter Groth, Berlin

---

1969



Aus der Abteilung "Klinische Forschung"  
der Schering AG - Berlin  
Direktor: Priv. Doz. Dr. med. Gerhard Laudahn

Veränderungen im Elektrokardiogramm Gesunder  
während des oralen Glucosetoleranztestes.



Inaugural - Dissertation  
zur  
Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
an der  
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
Klaus Dieter Groth, Berlin.

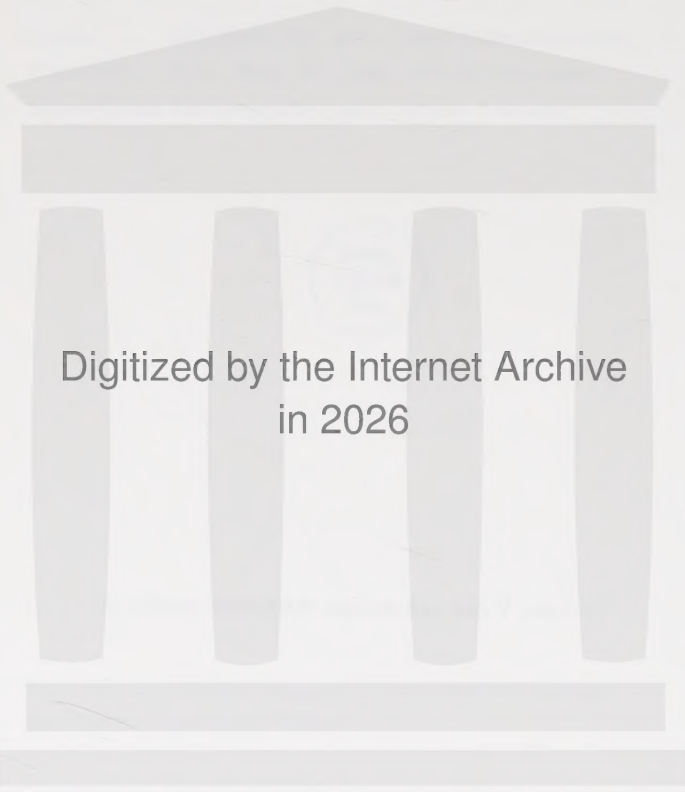
Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz Naumann  
Referent: Priv. Doz. Dr. med. Gerhard Laudahn  
Korreferent: Professor Dr. med. Günter Neuhaus



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 24. 6. 1969

Meinem Vater und meiner Schwester gewidmet



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

# Inhaltsverzeichnis

|                                                  | Seite: |
|--------------------------------------------------|--------|
| I. Einleitung                                    | 7      |
| II. Material und Methodik                        | 11     |
| 1. Versuchsbedingungen                           | 11     |
| 2. Blutzucker-Bestimmung                         | 12     |
| 3. Kalium-Analyse                                | 13     |
| 4. Elektrokardiogramm                            | 14     |
| 4.1 Frequenz                                     | 14     |
| 4.2 ST-Abweichungen aus der<br>"Isoelektrischen" | 14     |
| 4.3 P-Dauer                                      | 14     |
| 4.4 P-Q -Dauer und relative P-Q -Zeit            | 14     |
| 4.5 QRS-Dauer                                    | 14     |
| 4.6 Q-T -Dauer und relative Q-T -Dauer           | 15     |
| 4.7 Winkel $\alpha$                              | 15     |
| 4.8 "Höchstes R" in V - Ableitungen              | 15     |
| 4.9 "Tiefstes S" in V - Ableitungen              | 16     |
| 4.10 Sokolow-Lyon-Index "links"                  | 16     |
| 4.11 Sokolow-Lyon-Index "rechts"                 | 16     |
| 4.12 "Übergangszone"                             | 16     |
| 4.13 U-Welle                                     | 16     |
| 4.14 "QRS-Kerbungen"                             | 16     |
| 4.15 T-Welle                                     | 16     |
| 5. Statistik                                     | 17     |
| 5.1 Nomenklatur                                  | 17     |
| 5.2 "t-Test"                                     | 17     |
| 5.3 "Multipler t-Test"                           | 18     |
| 5.4 "Bartlett-Test"                              | 18     |
| 5.5 Einfache Varianzanalyse                      | 19     |
| 5.6 Mehrfache Varianzanalyse                     | 19     |
| 5.7 " $\chi^2$ -Test"                            | 20     |
| 5.8 Exakter Test von A. Fischer                  | 21     |
| 5.9 Elektronische Arbeitsprogramme               | 21     |

|                                                             | Seite: |
|-------------------------------------------------------------|--------|
| III. Ergebnisse                                             | 22     |
| 1. Blutzucker-Bestimmung                                    | 22     |
| 2. Kalium-Analyse                                           | 22     |
| 3. Elektrokardiogramm                                       | 22     |
| 3.1 Frequenz                                                | 22     |
| 3.2 ST-Abweichungen aus der<br>"Isoelektrischen"            | 23     |
| 3.3 P-Dauer                                                 | 23     |
| 3.4 P-Q -Dauer und relative P-Q -Zeit                       | 23     |
| 3.5 QRS-Dauer                                               | 23     |
| 3.6 Q-T -Dauer und relative Q-T -Dauer                      | 23     |
| 3.7 Winkel $\alpha$                                         | 23     |
| 3.8 "Höchstes R" in V -Ableitungen                          | 23     |
| 3.9 "Tiefstes S" in V -Ableitungen                          | 24     |
| 3.10 Sokolow-Lyon-Index "links"                             | 24     |
| 3.11 Sokolow-Lyon-Index "rechts"                            | 24     |
| 3.12 "Übergangszone"                                        | 24     |
| 3.13 U-Welle                                                | 25     |
| 3.14 "QRS-Kerbungen"                                        | 25     |
| 3.15 T-Welle                                                | 25     |
| 3.16 Tabellarische Darstellung der<br>EKG-Veränderungen     | 44     |
| 4. Säulendiagramme der signifikant<br>veränderten Parameter | 47     |
| 4.1 QRS-Dauer                                               | 48     |
| 4.2 Sokolow-Lyon-Index "rechts"                             | 49     |
| 4.3 T-Amplitude in Ableitung II                             | 50     |
| 4.4 T-Amplitude in Ableitung AVL                            | 51     |
| 4.5 T-Amplitude in Ableitung V <sub>2</sub>                 | 52     |
| 4.6 T-Amplitude in Ableitung V <sub>5</sub>                 | 53     |
| IV. Diskussion                                              | 27     |
| V. Zusammenfassung                                          | 54     |
| Literaturverzeichnis                                        | 55     |

## I. EINLEITUNG

Auf Grund der Untersuchungen von 5129 EKG-Befunden kommen OSTRANDER et al. (28) zu der Vermutung, daß eine verminderte Glucosetoleranz ein wichtiger Faktor bei der Entwicklung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems ist. Ebenso bringen SOWTON (44), VALLANCE und OWEN (50) und TZAGOURNIS (48) selbst geringgradige Störungen im Kohlenhydrat-Stoffwechsel in Verbindung zum akuten Myokardinfarkt und anderen Koronarerkrankungen (29), wobei insbesondere SOWTON dem Infarkt selbst eine ursächliche Bedeutung für das Manifestwerden eines latenten Diabetes mellitus zuerkennt.

Unter diesen Umständen bekommen die in letzter Zeit verstärkt durchgeführten Massenuntersuchungen auf eine manifeste oder latente diabetische Stoffwechsellage und die dabei gewonnenen Ergebnisse eine über die eigentliche Diabeteserkennung hinausgehende Bedeutung.

So berichten OSTRANDER et al. (27, 28), KILINSKII und VYSOKII (21) und der U.S. PUBLIC HEALTH SERVICE (49) bereits über umfangreiche kombinierte Glucosetoleranz- und Kreislaufuntersuchungen, bei denen insbesondere die Auswirkungen einer größeren Glucoseaufnahme auf das Elektrokardiogramm (EKG) Beachtung fanden.

Die Interpretationsversuche der von diesen und anderen Autoren gefundenen elektrokardiografischen Veränderungen nach Kohlenhydrataufnahme (5, 12, 13, 21, 27, 30, 37, 43, 47) oder ganz allgemein nach Nahrungszufuhr (1, 2, 11, 38, 40, 41, 53) sind außerordentlich vielfältig und in wesentlichen Punkten widersprüchlich.

Als erste berichten WILSON und FINCH (53) 1927 über Veränderungen der T-Welle nach dem Trinken von 600 ccm Wasser von ca. 4,5°C und erklären diese durch Abkühlung und die dadurch veränderte elektrische Aktivität der Herzspitze, die mit dem Magenfundus in Berührung gekommen war. Wenngleich auch ein ähnlicher Wirkungsmechanismus bei der Aufnahme von Nahrung - etwa durch Dehnung des Magens - heute nicht für wahrscheinlich

gehalten wird (27, 30, 34), so berichten doch alle Untersucher übereinstimmend über eindrucksvolle Veränderungen der Repolarisationsphase des EKG, insbesondere über Abflachungen und Diskordanzen der T-Welle (2, 5, 12, 27, 30, 47), darüber hinaus über ST-Streckenveränderungen (1, 30, 40, 43, 47), Frequenzänderungen in beiden Richtungen (2, 5, 27, 30, 40) sowie über eine initiale Zunahme der Dauer der elektrischen Systole (TUMIOTTO et al. (47)). SIMONSON et al. und BERMAN (1) fanden nach Nahrungsaufnahme weiterhin bei "Normalen" (38) eine Abnahme der mechanischen Systolendauer sowie des QT-Intervalls, ein Ansteigen der QRS-Amplitude und eine Linksverschiebung der T-Achse; bei Herzkranke (41) wurde neben ähnlichen Befunden eine Größenzunahme von Q in Ableitung III nachgewiesen.

Besondere Schwierigkeiten bei dem Vergleich der Ergebnisse bieten die verschiedenartigen Versuchsbedingungen: 1. Art ("Gesunde" bzw. "Kranke") und Altersverteilung des Kollektivs variieren, 2. die Art der Kohlenhydratbelastung (oral, i.v., Nahrung) sind sehr verschieden und 3. wurden unterschiedliche Zeitpunkte für die EKG-Kontrollen nach der Belastung gewählt.

Darüber hinaus bestehen widersprüchliche Aussagen über die Gültigkeit dieser EKG-Befunde bei "Normalen" und "Kranken". So konnten TUMIOTTO und Mitarbeiter (43, 47), GROEN et al. (13) und ebenso SCHNEIDER (37) EKG-Veränderungen bei "Gesunden" nicht feststellen, während OSTRANDER et al. (30), KILINSKII und VYSOKII (21) sowie BRACCHETTI und ROSSI (5) und ROCHLIN und EDWARDS (34) solche, wenn auch in abgeschwächter Form, eindeutig nachgewiesen haben. Fehlende statistische Untersuchungen der gefundenen Veränderungen lassen eine gültige Aussage - insbesondere bei "Normalen" - kaum zu. Weiter komplizieren das Problem verschieden starke Reaktionen in einzelnen Altersklassen (12, 27) sowie die schwer faßbaren funktionellen (KLEPZIG et al. (22)) und tageszeitlich verschiedenen endogenen EKG-Abweichungen, wie sie unlängs ZAPFE und HATANO (54) mit Hilfe des dynamisch-elektrischen Systems auf Magnetband aufgezeichnet und beschrieben haben.

Sieht man einmal von den letztgenannten Faktoren ab, so werden in der Literatur folgende Zusammenhänge für die Entstehung der

elektrokardiografischen Veränderungen als wesentlich angesehen, worauf später noch genauer eingegangen werden wird:

- 1.) Eine durch Hyperglykämie induzierte Hypokaliämie im extrazellulären Raum (ECR) (21, 27, 30), bzw. eine Gleichgewichtsverschiebung zwischen extra- und intrazellulärem Kalium (K) (5, 13, 34),
- 2.) eine " Stoffwechselüberbelastung " der Herzmuskelzelle durch ( "relative" ) Ischämie (21, 43, 47), insbesondere bei pathologischen Fällen,
- 3.) ein Anstieg des osmotischen Druckes und dadurch bedingte Zunahme des Blutvolumens (21, 37),
- 4.) eine reaktive Hyperinsulinämie (21) und
- 5.) ein erhöhter Sympathikustonus (20, 34, 38), via viszerale Reflexe durch hypertone Lösung im Duodenum (5).

In Anbetracht der widersprüchlichen Befunde in der Literatur und der komplexen ätiologischen Zusammenhänge bei der Entstehung der EKG-Veränderungen, erscheint es sinnvoll, an einem möglichst jungen, d. h. von Seiten des Herz-Kreislaufsystems noch relativ wenig gefährdeten " Normalkollektiv ", die Veränderungen des EKGs unter dem Einfluß einer standardisierten Traubenzucker-Belastung mit moderner Methodik zu untersuchen. - Wegen der besprochenen, vielfältig sich überschneidenden Stoffwechselzusammenhänge bei der Entstehung solcher Veränderungen, und da bisher keine eingehenden statistischen Untersuchungen vorliegen, war es zweckmäßig, Testverfahren anzuwenden, die über die nur beschränkten Aussagemöglichkeiten des t-Testes wesentlich hinausgehen.

Die Fragestellung lautet daher im einzelnen:

1. Welche Veränderungen treten im EKG nach standardisierter Glucosegabe auf, und korrelieren diese mit dem Blut-Kalium-Spiegel?
2. Sind diese Veränderungen bei eingehender statistischer Überprüfung signifikant?
3. Welche Bedeutung haben mögliche Änderungen für die klinische, insbesondere präventive Medizin?
4. Wie sind Auftreten und Entstehung solcher Veränderungen zu erklären?

## II. MATERIAL und METHODIK

Die Untersuchungen wurden an 19 männlichen und 7 weiblichen Probanden durchgeführt. Das Durchschnittsalter betrug 25,5 Jahre, das durchschnittliche Gewicht 69,7 kg. Zur Zeit der Untersuchung bestanden bei allen Versuchspersonen - nach eigenen Angaben - keine Anzeichen eines akuten oder subakuten Krankheitsgeschehens, ebenso wurde die Einnahme irgendwelcher Medikamente verneint. Die Tests wurden an nüchternen Probanden durchgeführt.

### Versuchsvorbereitung:

Zur Gewinnung von Venenblut wurde an einem Arm eine Verweil-Kanüle gelegt. Da gewöhnlich der Venenpunktion reaktiv ein Serum-Kalium-Abfall folgt (25), wurde darauf geachtet, daß mehrere Minuten zwischen Punktion und der ersten Blutentnahme vergingen, um nicht fälschlicherweise einen zu niedrigen Ausgangswert zu erhalten. Das Blut wurde sodann durch direktes, vorsichtiges Abtropfenlassen aus der nicht gestauten Vene gewonnen.

Nach jeder Blutentnahme wurden jeweils einige Tropfen Liquemin<sup>®</sup> in die Kanüle injiziert, um dort eine Blutgerinnung zu verhindern.

Das Anlegen der Elektroden an alle gewünschten Ableitungspunkte wurde vor Beginn der Untersuchung durchgeführt, so daß bei dem verwendeten 3-Kanal EKG-Aufnahmegerät, "Cardirex 31 B" der Firma Siemens, lediglich durch Umschaltung am Gerät unmittelbar nacheinander die 12 Ableitungen gewonnen werden konnten.

Das EKG-Programm bestand aus den 3 bipolaren Extremitätenableitungen nach Einthoven I, II, III (18, p. 56), den unipolaren Extremitätenableitungen nach Goldberger aVR, aVL, aVF (16, p. 16) und den heute üblichen Brustwandableitungen V<sub>1</sub> bis V<sub>6</sub> (16, p. 26). Bei der Anlage der Elektroden wurde durch Verwendung von Kontaktplättchen und Kontaktpaste der Firma Siemens auf gut leitende Verbindungen geachtet. Da wegen der Gefahr von Nekrosen die verwendeten Saugelektroden zwischenzeitlich von den Ableitungsstellen entfernt werden mußten, wurden die Fixationspunkte beim

- 11 - ersten Anlegen durch Fettstift markiert, um so eine größtmögli-

che Übereinstimmung der Ableitungspunkte bei den folgenden Messungen zu gewährleisten.

#### Versuchsablauf:

Nach der Gewinnung der für die Kalium-Analyse benötigten Blutmenge wurden sofort 0,10 ml Kapillarblut zur Blutzucker-Bestimmung entnommen und in 1,00 ml Uranylacetat eingeleitet. Gleich anschließend wurde das Ruhe-EKG (Laufgeschwindigkeit 50 mm/sec) aufgezeichnet. Danach erhielten die Probanden jeweils 1 g Traubenzucker (DAB 6) pro kg Körpergewicht, in ca. 100 ml Wasser gelöst, zu trinken.

Im Abstand von 1 und 2 Stunden nach der Glucosebelastung wurden in gleicher Weise wie oben die beiden Blutproben entnommen und das EKG aufgezeichnet. Zwischen den Messungen blieben die Versuchspersonen in körperlicher Ruhe.

Die weitere Verarbeitung der Blutproben erfolgte nach den Arbeitsanweisungen der Firma Boehringer für die Blutzuckerbestimmung (4) und der Firma Eppendorf für die Kalium-Analyse unter Verwendung des Flammenphotometers (9).

#### 1. BLUTZUCKER-BESTIMMUNG:

Bei der in Anlehnung an HUGGET und NIXON (19) durchgeführten Bestimmung handelt es sich um einen Farbttest, bei dem die Farbänderung durch folgende grundsätzliche Reaktion erklärt wird: Die Oxydation von  $\beta$  Glucose zum Gluconolacton, das weiter mit Wasser zu Gluconsäure reagiert, wird vom Enzym Glucose-Oxydase (GOD) katalysiert.



Das bei der Reaktion entstehende Wasserstoffsuperoxyd dient als "Indikatorreaktion", wobei  $\text{H}_2\text{O}_2$  unter enzymatischer Katalyse durch Peroxydase (POD) den Wasserstoffdonator "DH<sub>2</sub>" (im Verfahren o-Dianisidin) zu dem rotbraunen Farbstoff "D" oxydiert.



ten Glucosemenge; die Fehlerbreite liegt unter  $\pm 5\%$ .

Das mit Uranylacetat enteiweißte Blut wird 10 min bei 3 000 U/min zentrifugiert, der Überstand dekantiert und erneut 5 min zentrifugiert. Der klare Überstand wird in ein trockenes Reagenzglas abgegossen, 0,2 ml davon werden für den eigentlichen Test verwandt. Zu diesen werden 5,0 ml Glucose-Reagenz (6,6 mg o-Dianisidinhydrochlorid/ml, 0,12 M Phosphatpuffer  $p_H$  7, 40  $\mu$ g POD/ml, 250  $\mu$ g GOD/ml) hinzugegeben und das Ganze bei Zimmertemperatur 35 min stehen gelassen. Nach dieser Zeit wird am Photometer ( Elko II, Zeiss ) bei einer Wellenlänge von 470 nm die Extinktion gegen einen mit angesetzten " Standard-" ( 91  $\mu$ g Glucose/ml ) und einen " Reagenzienleerwert " gemessen. Aus der Extinktionsdifferenz kann nach der Formel  $\Delta_E \text{ Probe} / \Delta_E \text{ Standard} \times 100$  die Glucosekonzentration in mg% errechnet werden.

## 2. KALIUM-ANALYSE:

Im Prinzip (17) beruht die flammenphotometrische Bestimmung von Kalium im Serum auf einer Zerstäubung verdünnten Serums, wobei seine Bestandteile in der Flamme verdampfen und dissoziieren, dabei werden Atome und Moleküle zur Lichtemission angeregt. Die Intensität der Atomlinien oder Molekülbanden erlaubt einen Rückschluß auf die Konzentration der einzelnen Elemente. Die Flammenphotometrie ist keine Absolut-, sondern eine Vergleichstechnik. Daher muß das Gerät vorher mit einem Standard geeicht werden. Bei der Untersuchung wird die Standardlösung ( Eppendorf 3,84 mval/l ) prinzipiell im gleichen Verhältnis verdünnt wie das Serum und dann mit letzterem verglichen. Die maximal erreichbare Genauigkeit der Methode liegt bei  $\pm 1\%$ .

Die Serumgewinnung erfolgte auf folgende Weise:

Wenige Minuten nach Abnahme des Blutes wurde durch zweimaliges Zentrifugieren (jeweils 10 min) das Serum vom Blutkuchen getrennt, wobei die Beschleunigung der Zentrifuge so gewählt wurde, daß eine Hämolyse unterblieb. Das abzentrifugierte Serum wurde dekantiert und in Kunststoffreagenzgläsern aufbewahrt. Die Messung wurde nach Eichung der Apparatur im Flammenphotometer EPPENDORF mit 1:20 verdünntem Serum vorgenommen, und zwar durch Zerstäubung in der Propangasflamme bei 770 nm.

### 3. ELEKTROKARDIOGRAMM:

Alle Streckenmessungen wurden mit Hilfe des Stechzirkels, alle Amplitudenbestimmungen mit dem Cardiometer, Typ D der Firma Siemens, ausgeführt. Die maximale Ablesegenauigkeit betrug 0,01 sec und 0,05 mV.

Für die im folgenden unter 3.2 bis 3.7 aufgeführten Parameter gilt, daß jeweils nur der maximale Wert aus den 12 Ableitungen ermittelt und für die statistische Auswertung verwendet wurde.

#### 3.1 Frequenz

Alle angegebenen Werte sind arithmetische Mittelwerte, die nach Ausmessung von jeweils 6 R-R-Intervallen pro Ableitung entsprechend umgerechnet wurden.

Rhythmus- und Frequenzstörungen wurden gesondert betrachtet.

#### 3.2 ST-Abweichungen aus der "Isoelektrischen"

Als Grenzwert des "Normalen" wird für die Extremitätenableitungen nach HOLZMANN ( 18, pp. 89 u. 107) eine Senkung von 0,1 mV, für die Brustwandableitungen über dem rechten Herzen eine Hebung von 0,25 mV angenommen.

#### 3.3 P-Dauer

#### 3.4 P-Q-Dauer und relative P-Q-Zeit

Dem Vorschlag von HOLZMANN (18, p. 94), nicht die Maximalwerte zu verwenden, wurde nicht gefolgt, da es sich vorrangig um vergleichende Messungen und nicht um die Abgrenzung pathologischer Fälle handelt.

Der Berechnung der relativen PQ-Zeit liegen die Überlegungen betreffs der Frequenzabhängigkeit von PQ von ALBERS et al. ( 23, p. 107 ) zugrunde. Praktisch wurde so verfahren, daß aus dem von ALBERS angegebenen Diagramm die Sollwerte entnommen und die tatsächlich gefundenen PQ-Werte in % des Sollwertes angegeben wurden.

Nach neueren Ergebnissen ist die Abhängigkeit der PQ-Dauer von der Frequenz allerdings bestritten ( 18, p. 97 ).

#### 3.5 QRS - Dauer

### 3.6 Q-T - Dauer und relative Q-T - Dauer

Der Berechnung liegt ein Diagramm der Abhängigkeit der QT-Dauer von der Herzfrequenz bei LEPESCHKIN (23, p. 129) zugrunde, das die Arbeiten von WHITE und MUDD, SCHELLONG, SHIPLEY und HALLARAN, HEGGLIN und HOLZMANN, HECHT und KORTH sowie BENEDETTI und SALENA berücksichtigt.

Aus dem Diagramm wurden die Abweichungen von den frequenzentsprechenden Normwerten ( = 100 % ) abgelesen und statistisch untersucht. Als " normal " gelten Werte zwischen 90 und 115 %.

### 3.7 Winkel $\alpha$

Nach EINTHOVEN ist es zulässig, das Herz als im Mittelpunkt eines gleichseitigen Dreiecks gelegen anzusehen (36). Somit wird es möglich, aus zwei streng gleichzeitig registrierten Extremitätenableitungen den Vektorverlauf im Dreieck zu konstruieren. Da die Ableitungsrichtung nicht gleich ist, ergibt sich  $II = I + III$ . Der Winkel  $\alpha$ , den ein Vektor mit der vom Nullpunkt nach der linken Körperseite gezogenen Horizontalen bildet, wird bei Öffnung desselben nach unten als positiv, nach oben als negativ bezeichnet. - Definitionsgemäß versteht man unter der "Elektrischen Herzachse" den senkrecht zur Potentiallinie " Null " verlaufenden Vektor. Die elektrische Herzachse (Hauptvektor) wechselt ständig ihre Richtung, jedoch stimmt sie zur Zeit R ( im EKG ) recht genau mit der anatomischen Herzachse überein, so daß aus der Bestimmung der " größten Momentanachse " von R in mindestens 2 Ableitungen eine ziemlich genaue Aussage über die anatomische Herzlage möglich ist.

In dieser Weise wurde hier verfahren, und die Ergebnisse werden nach folgender Einteilung klassifiziert:

Winkel  $\alpha$

größer oder gleich  $+ 90^{\circ}$  = Rechts-Typ,

zwischen  $+ 90$  und  $+ 60^{\circ}$  = Steil-Typ,

zwischen  $+ 60$  und  $+ 30^{\circ}$  = Indifferenz-Typ,

zwischen  $+ 30$  und  $- 30^{\circ}$  = Links-Typ.

### 3.8 "Höchstes R"

Als Grenzen des "Normalen" gelten nach HOLZMANN in mV:

in Ableitung  $V_1$  oder  $V_2$  0,10 bis 1,00 ( $V_1$ ), 2,00 ( $V_2$ ),  
 in Ableitung  $V_3$  0,25 bis 2,30  
 in Ableitung  $V_4$  0,40 bis 2,60  
 in Ableitung  $V_5$  oder  $V_6$  0,35 bis 2,10 ( $V_5$ ), 2,35 ( $V_6$ ).

### 3.9 "Tiefstes S"

Als "normal" gelten in mV: (18, p. 109)

in Ableitung  $V_1$  oder  $V_2$  0,20 bis 2,00 ( $V_1$ ), 2,80 ( $V_2$ ),  
 in Ableitung  $V_3$  0,20 bis ca. 2,35  
 in Ableitung  $V_4$  0,10 bis 1,90  
 in Ableitung  $V_5$  oder  $V_6$  0 bis 1,40 ( $V_5$ ), 0,75 ( $V_6$ ).

### 3.10 Sokolow - Lyon - Index "links"

modifiziert nach HOLZMANN (18, p. 347), als Summe S in  $V_1/2$  + R in  $V_5/6$ . Der Grenzwert des "Normalen" beträgt 3,5 mV.

### 3.11 Sokolow - Lyon - Index "rechts"

als Summe S in  $V_5/6$  + R  $V_1/2$ . Der Grenzwert liegt bei 1.05 mV.  
 Bei den Untersuchungen 3.10 und 3.11 in Anlehnung an SOKOLOW und LYON (42) wurde die dort angewendete Methode dahingehend modifiziert, daß die jeweils größten Ausschläge von R und S nicht nur in Ableitung  $V_1$  und  $V_5$ , sondern in  $V_1$  bzw.  $V_2$  und  $V_5$  bzw.  $V_6$  addiert wurden.

### 3.12 "Übergangszone"

Die Amplituden von R und S sind gleich groß,  $R/S = 1,0$ .

### 3.13 U - Welle

#### 3.14 "QRS - Kerbungen"

als Ausdruck gestörter Erregungsausbreitung:

3.14.1 in den Extremitätenableitungen,

3.14.2 in den Brustwandableitungen.

### 3.15 T - Welle

Es wurden die Häufigkeitsverteilung der Befunde T ist:

isoelektrisch,

ausreichend konkordant,  $T > 1/6R$ ,

nicht ausreichend konkordant,  $T < 1/6R$ ,

konkordant, aber  $T > 2/3R$  und

diskordant

festgestellt, und ebenfalls die absolute Höhe der T-Amplituden in allen 12 Ableitungen ausgemessen.

Normalerweise soll T größer als  $1/6$  und kleiner als  $2/3$  von R sein.

#### 4. STATISTIK

| Nomenklatur                     |                                                   |
|---------------------------------|---------------------------------------------------|
| A bzw. B ...                    | Stichproben                                       |
| $X_A$ bzw. $X_B$ ..             | Meßwerte                                          |
| $\bar{X}_A$ bzw. $\bar{X}_B$ .. | Mittelwerte                                       |
| j = 1, 2, 3 ... n               | Laufzahl                                          |
| n                               | Anzahl der Meßwerte                               |
| $(X - \bar{X})^2$               | Abweichungsquadrat                                |
| SAQ                             | Summe der Abweichungsquadrate                     |
| f = ( n-1 )                     | Freiheitsgrade                                    |
| $s^2 = \frac{SAQ}{f}$           | Varianz einer Stichprobe                          |
| s                               | Streuung einer Stichprobe<br>(Standardabweichung) |
| $s_{\bar{X}}$                   | Mittlere Streuung des Mittelwertes                |

Zur statistischen Überprüfung der Meßergebnisse wurden folgende Testverfahren angewandt:

##### 4.1 " t - Test " ( 52, p. 154 und 6, p. 72 )

Der hier benutzte t-Test dient zur Prüfung von Unterschieden zwischen den Mittelwerten zweier normalverteilter Stichproben. Es ist zu klären, ob die Tatsache  $\bar{X}_A \neq \bar{X}_B$  zufallsbedingt, d. h. daß beide Stichproben aus der gleichen Grundgesamtheit mit dem Mittelwert  $\mu$  stammen ( "Nullhypothese" ), oder ob die Mittelwerte tatsächlich verschieden sind. Gilt letzteres, so wird angenommen, daß zufallsbedingte Unterschiede einen gewissen theoretischen Grenzwert nicht überschreiten. Dieser Grenzwert ist grundsätzlich abhängig von der Varianz des Merkmals in jeder Stichprobe, den Stichprobenumfängen und dem gewählten Signifikanzniveau (z. B. Irrtumsrisiko 5 % oder 1 % ). Wesentlich bei der Verwendung des

t-Testes ist es jedoch, "daß der zu erwartende Unterschied zwischen den Mittelwerten und die Streuung in beiden Stichproben nur durch den Einfluß eines einzigen Faktors hervorgerufen werden". (WEBER)

Der angewandte t-Test nach STUDENT dient im engeren Sinne der Berechnung der Signifikanzschwelle nach folgender Formel:

$$t = \frac{\bar{X}_A - \bar{X}_B}{s} \times \sqrt{\frac{n_A}{n_A} \times \frac{n_B}{n_B}}$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (X_A - \bar{X}_A)^2 + \sum (X_B - \bar{X}_B)^2}{n_A + n_B - 2}}$$

Übersteigt der errechnete t-Wert den in Tabellen (52, p. 510) für f Freiheitsgrade angegebenen Wert, so liegt Signifikanz vor. Die Nullhypothese darf dann verworfen, eine tatsächliche Änderung des Mittelwertes - im Rahmen des Irrtumsrisikos - als erwiesen angesehen werden.

#### 4.2 "Multiplier t-Test"

Er dient zur Prüfung von mehr als 2 Stichproben. Als s werden die Reststreuungen der einfachen Varianzanalyse (siehe 4.4) aller Stichproben verwandt.

#### 4.3 "Bartlett-Test" (24)

Dieser Test prüft die Zulässigkeit des t-Testes und der Varianzanalyse. Beide sind nur zulässig, wenn die Varianzen innerhalb der einzelnen Stichproben nicht signifikant verschieden sind, die Prüfgröße  $\chi^2$  kleiner als der Tabellenwert bei f Freiheitsgraden ist (52, p. 508).

$$\chi^2 = n \times \ln s^2 - \sum_j n_j \times \ln s_j^2$$

#### 4. 4 Einfache Varianzanalyse (Streuungszerlegung) (52, p. 187)

Ihre besondere Bedeutung liegt darin, daß mit ihrer Hilfe die sogenannte "Restvarianz" oder der "Versuchsfehler" zu verringern ist, indem man die auf erkannte Ursachen rückführbaren Varianzen eliminieren kann. Dabei wird davon ausgegangen, sowohl die Summe der Abweichungsquadrate, als auch die Freiheitsgrade in zwei Komponenten zu zerlegen und diese untereinander zu vergleichen, soweit dies der Bartlett-Test zuläßt. Die Gesamtstreuung aller Meßwerte um ein gemeinsames Mittel wird zerlegt in 2 Komponenten, nämlich die Streuung zwischen und innerhalb der Stichproben, wobei in dieser Arbeit "in den Stichproben" identisch ist mit dem "Versuchsfehler". Durch Division durch die zugehörigen Freiheitsgrade erhält man zwei Varianzen, nämlich die Varianz zwischen und die Varianz innerhalb der Stichproben. Falls die Nullhypothese zuträfe, müßten beide Varianzen - bis auf Abweichungen zufälliger Art - übereinstimmen. Zum Vergleich der Varianzen wird die Prüfgröße  $F$  (6, p. 69) angewandt, wobei  $F$  der Quotient aus beiden Varianzen ist.

Ist  $F$  größer als der Tabellenwert, so gilt wiederum die Nullhypothese als widerlegt, es bestehen also statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Stichproben.

#### 4. 5 Mehrfache Varianzanalyse (52, p. 193)

Sind bei einer Untersuchung nicht nur eine, sondern mehrere Streuungsursachen vorhanden, so sind t-Test und einfache Varianzanalyse nicht geeignet, da die Streuungsursachen und deren Wechselwirkungen undifferenziert in dem "Versuchsfehler" untergehen. Hier nun findet die zwei- (x-Fache) Varianzanalyse ihre Anwendung, wobei als neue Annahme gegenüber der einfachen Zerlegung hinzukommt, daß die verschiedenen Streuungsursachen sich addieren. Verhalten sie sich nicht additiv, so spricht man von einer Wechselwirkung zwischen den Faktoren. Unter dieser Voraussetzung findet nun eine Zerlegung der Gesamtvarianz in 3 (oder mehr) Komponenten statt, mit dem Ergebnis einer Differenzierung, und damit einer Verminderung des "Versuchsfehlers". Praktisch wurde bei dieser Arbeit so vorgegangen, daß die Varianz "zwischen den Probanden" (A-Gruppen) und "zwischen den

Zeiten" (B-Gruppen) geprüft wurde. Das gesuchte Ergebnis waren die Veränderungen "zwischen den Zeiten" (vorher, nach 1 und nach 2 Stunden) unabhängig von der individuell verschiedene Reaktionsweise "zwischen den Probanden". Die Wechselwirkungen zwischen den A- und B-Gruppen bildeten in diesem Falle den "Versuchsfehler", gegen den beide Gruppen mit einem F-Test geprüft wurden. - Um die für die spezielle Fragestellung dieser Arbeit notwendige Feststellung der Signifikanz zwischen den drei Zeitpunkten der Messung beantworten zu können, wurde erneut der t-Test angewandt. Zum Zwecke der Rechenersparnis wurde die Gleichung nach der theoretisch erlaubten Grenzdifferenz zwischen zwei Mittelwerten aufgelöst, indem der Tabellenwert von t für 5 % Irrtumsrisiko bei f = 50 eingesetzt wurde.

#### 4.6 " $\chi^2$ -Test" (6, p. 58)

Der Test ermöglicht es, nach sowohl mehreren Untersuchungsmerkmalen als auch Beurteilungsklassen klassifizierte Beobachtungsergebnisse mit Hilfe eines  $\chi^2$  auf Signifikanz zu prüfen, nach folgendem Prinzip:

| Beobachtete Häufigkeit  | Summe |
|-------------------------|-------|
| a   b   c   d           | $z_1$ |
| e   f   g   h           | $z_2$ |
| i   j   k   l           | $z_3$ |
| $y_1$ $y_2$ $y_3$ $y_4$ | Y     |

y = Anzahl der Untersuchungsmerkmale (entsprechend 3.15, S. 16)  
z = Anzahl der Beurteilungsklassen

Man bildet für jede Reihe die Summe der Quotienten

$$\text{Häufigkeitsquadrat/Spaltensumme } \frac{a^2}{y_1} + \frac{b^2}{y_2} + \frac{c^2}{y_3} + \frac{d^2}{y_4} = Y_1$$

Jede der Summen  $Y_1, Y_2, \dots$  dividiert man durch die zugehörige Reihensumme und bildet die Summe der Quotienten

$$\frac{Y_1}{y_1} + \frac{Y_2}{y_2} + \frac{Y_3}{y_3} = A \qquad \chi^2 = (A - 1) Y$$

$\chi^2$  hat  $(y-1) \times (z-1)$  Freiheitsgrade, gerechnet wird bei  $n < 100$  mit minimal 5, für  $n > 100$  mit noch mehr Stellen. Ist  $\chi^2$  größer als der Tabellenwert (52, p. 508) bei dem bestimmten Irrtumsrisiko, so kann Signifikanz behauptet werden.

#### 4.7 Der exakte Test von A. FISCHER (52, p. 399)

Er erlaubt die gleichen Aussagen wie der  $\chi^2$ -Test, jedoch ist er besonders dann anzuwenden, wenn die Gesamtzahl der in beiden Stichproben vorliegenden Beobachtungen kleiner als 40 ist, allgemeiner ausgedrückt, wenn die Randzahlen (y und z) klein, oder bei großen Randzahlen die erwarteten Häufigkeiten zu klein ( $< 10$ ) sind (WEBER).

Bei der großen Zahl der Meßergebnisse und Vielzahl der erforderlichen Rechnungen lag es nahe, elektronische Rechenprogramme zu verwenden. Alle Untersuchungsergebnisse sind unter Verwendung folgender elektronischer Arbeitsprogramme statistisch berechnet und überprüft worden:

|                                |   |                      |
|--------------------------------|---|----------------------|
| Standard-Varianzanalyse        | + | IR VARE (IBM 7090)   |
| Faktorielle Varianzanalyse     |   | IR FVARE (IBM 7090)  |
| CHI-Quadrat-Test               |   | 6. 0. 156 (IBM 1620) |
| Fischer-Test                   |   | 6. 0. 063 (IBM 1620) |
| (+ incl. t- und Bartlett-Test) |   |                      |

### III. ERGEBNISSE

Die Mittelwerte, Standardabweichungen und die Signifikanz der Meßwerte sind in den Tabellen V und VI (S. 44 u. 45) aufgeführt; zusätzlich ist dort - zum Vergleich mit den Ergebnissen älterer Arbeiten - die Häufigkeit der angestiegenen, abgefallenen und unverändert gebliebenen Fälle angegeben.

Die faktorielle Varianzanalyse ergab, daß "zwischen den Probanden" bei allen Untersuchungen Hochsignifikanz ( $p < 0,01$ ) bestand.

#### 1. BLUTZUCKER

Es fanden sich folgende Mittelwerte und Standardabweichungen (in mg %):

|              |                 |                 |
|--------------|-----------------|-----------------|
| vorher: 95,1 | nach 1 h: 137,1 | nach 2 h: 119,6 |
| + 15,0       | + 39,7          | + 29,3          |

Tabelle I

Aus dem Wert nach 2 Stunden ergibt sich ein normales Verhalten der Blutzucker-Werte des Versuchskollektivs, da der maximal zulässige Wert von 140 mg % (15) unterschritten ist.

#### 2. KALIUM

Es wurde eine leichte Tendenz zur Abnahme der Werte gegenüber den Anstiegen beobachtet, jedoch trat keine Hypokaliämie unter 3,50 mval/l auf. Die Mittelwerte blieben praktisch unverändert. (Siehe Tab. V, S. 44).

#### 3. ELEKTROKARDIOGRAMM

##### 3.1 Frequenz

Anstiege und Abfälle der mittleren Frequenz hielten sich 1 und 2 h nach Glucosegabe die Waage. Bei der Kontrolle nach 2 h war gegenüber den Werten nach 1 h die Frequenz allerdings 14 mal abgefallen, während dieselbe jeweils nur 6 mal angestiegen oder unverändert geblieben war. Bei 2 Probanden, bei denen vorher die Frequenz knapp über 60 lag, zeigte sich nach 1 und 2 h eine Bradycardie mit 47 und 54 Schlägen/min.

Bei allen Personen bestand während der gesamten Versuchsdauer eine mehr oder weniger ausgeprägte respiratorische Arrhythmie.

### 3.2 ST-Abweichungen aus der "Isoelektrischen"

Bei 18 Probanden änderten sich vorher bestehende Abweichungen nach 1 und 2 h nicht, bei weiteren 6 änderten sie sich, blieben aber alle innerhalb der physiologischen Grenzen. Lediglich bei 2 Personen stiegen die Werte von vorher normalen auf über + 0,25 mV an.

### 3.3 P-Dauer

In 3 Fällen fanden sich Ausgangswerte größer als 0,1 sec, die jedoch auch nach 1 und 2 h über der Norm blieben. Alle anderen Versuchspersonen zeigten keinerlei auffällige Änderungen.

### 3.4 P-Q - Dauer und relative PQ-Zeit

Diese Meßgrößen blieben bei 23 Probanden im Rahmen der Norm. Bei 2 Untersuchten stiegen die relativen PQ-Zeiten nach 1 h auf 115, bzw. 120 % an, fielen aber nach 2 h wieder auf die Ausgangswerte ab. In einem weiteren Fall kam es nach 1 h zu einem Abfall auf ca. 110 %, während vorher und nach 2 h die Werte um 125 % lagen.

### 3.5 QRS-Dauer

Eine Stunde nach Glucosegabe war QRS signifikant gegenüber vorher verbreitert. (Siehe Abb. 2, S. 48)

### 3.6 Q-T - Dauer und relative QT-Dauer

verhielten sich normgerecht, es fanden sich keine auffälligen Veränderungen "zwischen den Zeiten".

### 3.7

Es wurde folgende Verteilung der Lagetypen ermittelt:

|          | Indifferenz-Typ | Steil-Typ | Links-Typ |
|----------|-----------------|-----------|-----------|
| vorher   | 0               | 12        | 14        |
| nach 1 h | 1               | 12        | 13        |
| nach 2 h | 2               | 12        | 12        |

Tabelle II

Statistisch fand sich keine Signifikanz "zwischen den Zeiten", jedoch änderte sich der Winkel zwischen vorher und 1 h in 5 Fällen um mehr als  $\pm 5$  %, während die Veränderungen zwischen 1 und 2 h wesentlich geringfügiger waren.

### 3.8 "Höchstes R" in $V_1$ bis $V_6$

- 23 - Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede "zwischen den Zei-

ten" ermitteln, obwohl in Einzelfällen Änderungen der R-Amplituden um mehr als  $\pm 100\%$  zwischen zwei Messungen auftraten; besonders fanden sich diese Unterschiede in den Ableitungen  $V_3$  und  $V_4$ .

### 3.9 "Tiefstes S" in $V_1$ bis $V_6$

Es fanden sich bei der Untersuchung der S-Amplitude ebenso wie bei der R-Amplitude Schwankungen zwischen den Zeiten um mehr als  $\pm 50\%$ , insbesondere in  $V_1$  und  $V_2$ . Die Signifikanz der Unterschiede war statistisch nicht zu sichern.

### 3.10 Sokolow - Lyon - Index "links"

Die Veränderungen erwiesen sich als nicht signifikant. Es erscheint interessant, daß es bei einer, nach SOKOLOW "pathologischen", Versuchsperson zu einer deutlichen Erhöhung von vorher 4,40 auf 5,30 und 5,05 mV nach 1 und 2 h kam.

### 3.11 Sokolow - Lyon - Index "rechts"

Statistisch ließ sich zwischen den Vorwerten und den 1-Stundenwerten ein signifikanter Anstieg, zwischen den 1- und 2-Stundenwerten dagegen ein signifikanter Abfall nachweisen. (Siehe Abb. 3, S. 49) In 2 Fällen, bei denen der Ausgangswert bereits über dem Grenzwert von 1,05 mV lag, kam es 1 und 2 h nach Glucosegabe zu einem weiteren Anstieg (1,25/1,65/1,55 und 1,20/1,35/1,20 mV). Zwei weitere Versuchspersonen überstiegen vorher "normale" Werte nach 1 und 2 h, und zwar wie folgt: 0,75/1,15/0,80 und 0,85/1,05/1,20 mV.

### 3.12 "Übergangszone"

In 18 Fällen fanden sich keine Veränderungen "zwischen den Zeiten". Die bei 8 Untersuchten beobachteten Veränderungen sind in Tabelle III zusammengestellt. In der Tabelle bedeutet die Verschiebung um "eine Stufe", daß die Übergangszone entweder von z.B.  $V_{3/4}$  nach  $V_{2/3}$ , also nach "rechts", oder nach  $V_{4/5}$ , nach "links", verschoben ist.

Tabelle III

|           | 1 Stufe<br>nach<br>links | 2 Stufen<br>nach<br>links | 1 Stufe<br>nach<br>rechts | 2 Stufen<br>nach<br>rechts |
|-----------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| vor : 1 h | 2                        | 2                         | 4                         | 0                          |
| vor : 2 h | 5                        | 0                         | 4                         | 0                          |
| 1 : 2 h   | 4                        | 0                         | 1                         | 2                          |

### 3.13 U - Welle

In 18 Fällen waren in einigen Ableitungen U-Wellen zu finden, die aber nach der Glucosegabe unverändert nachzuweisen waren.

#### 3.14.1 und 2 "QRS - Kerbungen"

In über der Hälfte aller EKGs fanden sich sowohl vor als auch nach der Zuckerbelastung QRS-Kerbungen. Dabei zeigte sich zwar auch "zwischen den Zeiten" bei einzelnen Probanden ein Verschwinden, eine Änderung oder ein Neuauftreten solcher Erscheinungen, die Gesamtzahl dieser Veränderungen blieb aber bei den einzelnen Zeitpunkten der Messung nahezu unverändert. Eine Häufung solcher Kerbungen wurde zu allen Zeiten in den Ableitungen III, aVL und  $V_1$  bis  $V_4$  gefunden.

### 3.15 T - Welle

Die T-Welle wurde in dieser Arbeit besonders eingehend untersucht, da hier die meisten Veränderungen zu erwarten waren. Die Ergebnisse sind im einzelnen in den Tabellen VI und VII (S. 45/46) zahlenmäßig aufgeführt.

Gegenüber den Ausgangswerten fanden sich statistisch gesicherte T-Wellen-Depressionen in den Ableitungen II bei den 2-Stundenwerten, in aVL bei den 1-Stundenwerten, bei  $V_2$  wieder bei den 1-Stundenwerten und bei  $V_5$  sowohl bei den 1-, als auch bei den 2-Stundenwerten. (Siehe Abb. 4 bis 7 S. 50-53)

Bei der Untersuchung der Häufigkeitsverteilung der Merkmale isoelektrisch, konkordant  $<1/6 R - >1/6 R - >2/3 R$  und diskordant mittels  $\chi^2$ -Test fand sich eine signifikante Überbesetzung in der zusammengefaßten Gruppe "(isoelektrisch,  $<1/6 R$  und diskordant)" gegenüber der Gruppe " $>1/6 R$ " in den nach 1 und 2 h zusammengefaßten Ableitungen  $V_3$  bis  $V_6$ .

In Tabelle IV sind wegen ihrer besonderen Bedeutung die bei 7 Probanden beobachteten Umschläge der T-Amplitude schematisch

| Verhalten der T - Welle |        |          |          |
|-------------------------|--------|----------|----------|
| in Abl. :               | vorher | nach 1 h | nach 2 h |
| V <sub>1</sub>          | pos.   | neg.     | neg.     |
| V <sub>1</sub>          | pos.   | pos.     | neg.     |
| V <sub>1</sub>          | isoel. | neg.     | neg.     |
| V <sub>1</sub>          | neg.   | pos.     | isoel.   |
| V <sub>3</sub>          | neg.   | pos.     | pos.     |
| III                     | neg.   | pos.     | neg.     |
| III                     | neg.   | neg.     | pos.     |

Tabelle IV

Eine probeweise durchgeführte grafische Darstellung ergab, daß keine Kovarianz zwischen den Ausgangswerten und der absoluten Größe der Veränderungen der T-Amplituden besteht. Daher konnte auf die Bestimmung von Korrelationsfaktoren verzichtet werden.

In den Abbildungen 2 bis 7 (S. 48ff.) sind die statistisch signifikant veränderten Parameter in Form von Säulendiagrammen dargestellt.

#### IV. DISKUSSION

Verschiedene Autoren (1, 8, 13, 43, 47) fanden bei normalen, gesunden Personen nach Kohlenhydratbelastung keine EKG-Veränderungen. Im Gegensatz dazu ergaben die vorliegenden Untersuchungen doch signifikante Änderungen, nämlich eine Verbreiterung von QRS nach 1 h und einen Anstieg der Summe aus S in V 5/6 + R in V 1/2 nach 1 h, dagegen einen Abfall zwischen 1 und 2 h nach Glucosebelastung. Eine Depression von T fand sich nach 1 h in den Ableitungen aVL und V<sub>2</sub>, nach 2 h in Ableitung II und nach 1 und 2 h in Ableitung V<sub>5</sub>. Darüber hinaus wurden häufige, wenn auch nicht signifikante Änderungen der Übergangszone und vorher bestehender intraventrikulärer Leitungsstörungen sowie der Amplituden von R und S beobachtet.

Daneben fanden sich eine Reihe nur geringfügig geänderter Parameter, insbesondere die P -, PQ -, relative PQ - sowie die relative QT - Dauer, ebenso die mittlere Frequenz, der Winkel  $\alpha$  und die U - Welle.

Auf eine eingehende Untersuchung des Vorhof-EKGs mußte in Anbetracht der äußerst aufwendigen Untersuchungsmethode (PRAETORIUS und NEUHAUS (32)) verzichtet werden.

Wie auch bei anderen Untersuchungen (5, 12, 27, 43, 47) war die ST - Strecke nur in wenigen Fällen - innerhalb physiologischer Grenzen - verändert; nur in 2 Fällen lag eine positive Abweichung außerhalb des Normbereiches. Im Gegensatz dazu berichten jedoch OSTRANDER und WEINSTEIN (30) über regelmäßige ST-Änderungen nach der Aufnahme von Zucker bei Herzgesunden und Kranken, KILINSKII und VYSOKII (21) über eine deutliche Senkung des ST-Segmentes bei Patienten mit arteriosklerotischer Angina pectoris, mit besonders ausgeprägten Befunden bei Personen mit von Anfang an bestehenden Änderungen. -

Ein direkter Vergleich der eigenen mit den Ergebnissen früherer Arbeiten ist nur unter Einschränkung möglich, denn Versuchsanlage, -durchführung und -auswertung sind in wesentlichen Punkten unterschiedlich. Während das Durchschnittsalter des gemisch-

ten Kollektivs in dieser Arbeit 25,5 Jahre beträgt (ähnlich bei SIMONSON et al. (38) und BRACCHETTI und ROSSI (5) ), liegt es bei OSTRANDER et al. bei männlichen Probanden bei 46 Jahren (30); bei einer Untersuchung an Frauen (27) werden die Ergebnisse von denselben Autoren nach der Einteilung "jünger oder älter als 40 Jahre" angegeben. GOOCH et al. (12) berichten über Untersuchungen an Kindern mit einem mittleren Alter von 8 Jahren, während andere Autoren keine genauen Altersangaben machen (2, 13, 21, 37, 40).

Von wesentlicher Bedeutung sind Glucose-Dosierung sowie Zeitpunkt und Ausführung der Kontrolluntersuchungen. Entscheidend ist, daß in den meisten der bisher veröffentlichten Untersuchungen die Probanden sehr variable Kohlenhydrat-Mengen ohne Berücksichtigung des individuellen Körpergewichtes erhielten. So wurden z. B. generell 100 g (27, 30, 34) oder 150 g (8, 43, 47) Glucose oral gegeben, Infusionen mit hochprozentiger Glucoselösung durchgeführt (13, 37) oder nur "kohlenhydratreiche" Mahlzeiten verabreicht (1, 2, 11, 40).

Heute wird jedoch die individuelle, einzeitige orale Belastung mit 1 g Glucose pro kg Körpergewicht (5) für am zuverlässigsten gehalten. GUTSCHE (15) empfiehlt diese generell, da erst durch die Glucosebemessung nach dem Körpergewicht die echten Glucose-toleranzstörungen erfaßt werden können. Bei einer Massenuntersuchung an 4187 Personen hat sich nämlich herausgestellt, daß von 41 untergewichtigen Versuchspersonen, die bei einer pauschalen Belastung mit 75 g Glucose verminderte Glucosetoleranz zeigten, 25 bei der individuellen Gabe von 1g/ kg Körpergewicht normale Toleranz aufwiesen. Dagegen wurden bei 19 von 20 Untersuchten mit einem Körpergewicht von 90 kg und darüber Kohlenhydratstoffwechselstörungen bei beiden Tests nachgewiesen. Das läßt vermuten, daß von Gesunden nur eine bestimmte, im Verhältnis zu ihrem Körpergewicht stehende Menge Glucose in einer bestimmten Zeit umgesetzt werden kann. Da in dieser Untersuchung die Aufmerksamkeit insbesondere den EKG-Veränderungen während dieses modernen Testes galt, wurden die Kontroll-EKGs - 28 - 1 und 2 Stunden nach der Glucosebelastung registriert.

BRACCHETTI und ROSSI (5), KERR und DUTHIE (20) und ebenso SIMONSON et al. (38) geben das Maximum der Änderungen allerdings schon nach 10 bis 30 Minuten an, während andere Autoren dies um den Zeitpunkt der stärksten Hyperglykämie, also um ca. 1 Stunde nach Belastung herum, tun (11, 21, 27, 30, 38, 47).

Möglicherweise erklärt sich die Diskrepanz zwischen unseren Befunden an "Gesunden" und den Aussagen von SOTGIO, TUMIOTTO et al. (43, 47), keine solchen gefunden zu haben, aus der alleinigen EKG-Registrierung 30 min nach Gabe von 150 g Glucose oral, so daß die Veränderungen wahrscheinlich noch nicht deutlich zu erkennen waren. Dagegen sprechen allerdings die positiven Befunde bei 67 % der untersuchten Herzkranken, bei 6 % der sonstigen Erkrankten ohne eigentliche Schädigung der Herz-Kreislauf-Organen und bei 62 % der an verschiedenartigen Krankheiten mit Herzbeteiligung leidenden Patienten. Die Ergebnisse stimmen bezüglich der Änderungen der Terminalphase des EKGs mit unseren und denen anderer Autoren überein. Insbesondere betonen die Verfasser, eine Lokalisation der Veränderungen ("Zone der Ischämie oder Belastung") unter Glucosegabe aus ihren EKGs gewonnen zu haben, ohne aber nähere Angaben über diese zu machen.

BRACCHETTI und ROSSI (5) fanden geringgradige T-Depressionen in II, III,  $CF_2$  und  $CF_4$  sowie den linkspraecordialen Ableitungen, ROCHLIN und EDWARDS (34) in II, III und den V - Ableitungen, SIMONSON et al. (38, 40) dieselben gehäuft in I, II und  $V_4$ , ebenso GARDBERG und OLSEN (11) in I bis III, während andere die gefundenen T-Veränderungen nicht genauer lokalisierten (2, 12, 13, 30, 47).

Wir fanden statistisch gesicherte Depressionen der T-Amplitude in II, aVL,  $V_2$  und  $V_5$  und eine signifikante Unterbesetzung der "Gruppe  $T > 1/6 R$ " in den zusammengefaßten linkspraecordialen Ableitungen. Wenngleich die Ergebnisse für eine stärkere Beeinflussung des linken Herzens (Ventrikel) zu sprechen scheinen, lassen die signifikanten Veränderungen des Sokolow-Lyon-Index "rechts" eine ebenso ausgeprägte Rechtsherzbeteiligung vermuten.

tretende, nicht einheitliche Änderungen von R und S in den Ableitungen  $CF_1$ ,  $CF_2$  und  $CF_4$  liegen in der vorliegenden Literatur keine Hinweise auf ähnliche Befunde vor. Wir selber fanden in mehreren Fällen Unterschiede " zwischen den Zeiten " von bis zu  $\pm 100\%$  für R, gehäuft in  $V_3$  und  $V_4$ , für S ebensolche Unterschiede um bis zu mehr als  $\pm 50\%$ , insbesondere in  $V_1$  und  $V_2$ .

Die von uns gefundenen Änderungen am QRS-Komplex stehen sowohl bezüglich der signifikant verlängerten Dauer nach 1 Stunde als auch bezüglich des Auftretens intraventrikulärer Leitungsstörungen im Widerspruch zu den Ergebnissen einiger anderer Autoren. Zwar sind QRS-Kerbungen in allen Extremitätenableitungen möglich, in den Brustwandableitungen allerdings seltener, " eine Grenze, von wo ab Einkerbungen als pathologisch angesehen werden müssen, läßt sich freilich nicht ziehen ". (HOLZMANN (18, p. 87) ) - Mit Ausnahme geringster QRS-Achsen-Änderungen (5, 12) gilt der QRS-Komplex aber als von Kohlenhydratzufuhr nicht beeinflussbar (38). Nach den Langzeituntersuchungen von ZAPFE und HATANO (54) soll QRS sogar stabil sein, soweit Aufsplitterungen und Verbreiterungen in Betracht kommen. Ebenso lehnen die beiden Autoren das Vorkommen intraaurikulärer oder intraventrikulärer Störungen der Reizausbreitung bei Gesunden ab.

Die Veränderungen der Lage der Übergangszone " zwischen den Zeiten " um bis zu 2 " Stufen " in 9 Fällen, bei streng gleicher Lokalisation der Elektroden und Registrierung über mehrere Atemphasen hinweg, lassen einen direkten oder indirekten Einfluß der Glucose möglich erscheinen. Hier müßten aber weitere systematische Untersuchungen klären, inwieweit andere Faktoren (39) als auslösendes Moment in Frage kommen. Vergleichende Untersuchungen haben nämlich gezeigt, daß die durch Glucose induzierten EKG-Änderungen durch andere Stoffe ebenso hervorgerufen werden können. So haben TUMIOTTO und Mitarbeiter (43, 47) bei 25 Herzkranken und 10 anderweitig erkrankten, aber herzgesunden Patienten, die alle bereits eine Glucosebelastung hinter sich hatten, eine Belastung mit 32 g Fructose durchgeführt und vollkommen übereinstimmende EKG-Befunde erhalten. Gleiche Versuche mit Saccharose zeigten bei OSTRANDER et al. (30) nur

- 30 - äußerst geringfügige Veränderungen; ebenso blieb eine Placebo-

magenfüllung ohne Einfluß. Nur eine minimale Änderung im EKG fanden ROCHLIN und EDWARDS (34) nach Lageänderung, Änderung der Atemphase und Aufblähung von Magen und Colon mit Luft.

KILINSKII und VYSOKII (21) und SCHNEIDER (37) berichten über analoge EKG-Veränderungen sowohl nach i. v. Injektionen hypertonischer Glucoselösung als auch von Salzlösungen. Letzterer beobachtete weiterhin in 12 von 17 Fällen übereinstimmende Befunde nach Anstrengungen wie nach Injektion von 40 ml 40 %iger Glucoselösung.

SIMONSON und McKINLAY (40), BERMANN et al. (2) und BRACCHETTI und ROSSI (5) empfehlen einen "Essentest" als Ergänzung zu einem Arbeitsbelastungstest bei der Diagnostik von Koronarerkrankungen. Andere Autoren (8, 13, 21, 27, 41) verzeichneten eine Betonung praeexistenter pathologischer Befunde nach Glucosezufuhr, besonders nach vorheriger Gabe von Digitalis (30), die aber niemals von einer Verschlimmerung des klinischen Bildes oder irgendwelchen Beschwerden begleitet waren (43).

SOTGIU, TUMIOTTO et al. (43, 47) betrachten es als ein weiteres Charakteristikum, daß sich die EKG-Befunde nach Traubenzuckerbelastung im Verlaufe bestimmter Erkrankungen ändern. In mehreren Fällen (Perikarditiden, Myokarditiden, Digitalis-Intoxikationen u. a.) haben sie fortschreitende Verminderung der EKG-Reaktionen auf die Glucosebelastung im Zusammenhang mit der klinischen Besserung und den Behandlungsergebnissen festgestellt.

BRACCHETTI und ROSSI (5) erwähnen bei ihrer Untersuchung einen hypothetischen Zusammenhang zwischen EKG-Veränderungen durch Glucose, Orthostase und durch das Dumping-Syndrom. Sie kommen zu dem Schluß, daß orale Glucosezufuhr in aufrechter Körperhaltung die schon bei einfacher Orthostase vorkommenden Änderungen verstärkt und zusätzlich Abweichungen in solchen EKG-Ableitungen hervorbringt, die in einfacher Orthostase uneinflußt bleiben. Bezüglich der gemeinsamen Pathogenese aller EKG-Befunde verweisen auch diese Autoren auf die Komplexität des Stoffwechselgeschehens bei deren Zustandekommen.

- 31 - In diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse von KERR und

DUTHIE (20) interessant, die Glucosebelastungen bei gastrektomierten Patienten vornahmen. Sie fanden durchaus gleichartige Befunde wie bei Gesunden, lediglich traten die T - und ST - Depressionen - gehäuft in II, III, aVL - schneller und in stärkerem Maße auf. Keinerlei Beziehung zeigte sich zwischen EKG-Veränderungen und Anzeichen des Dumping-Syndroms. Auf Grund eingehender Untersuchungen vermuten die Autoren als Hauptursache ihrer Befunde eine Überaktivität des sympathischen Nervensystems. - Ähnliche Zusammenhänge beschreiben auch einige andere Autoren (5, 38), KLEPZIG et al. (22), ZAPFE und HATANO (54) und DEBENEDETTI und RAVERA (8) deuten die EKG-Veränderungen wenigstens zum Teil als "vegetativ - emotional" bedingt.

Neben dieser Deutung stehen zwei Fragen im Vordergrund: 1. Führt eine Störung des Elektrolytgleichgewichtes, insbesondere der Kalium-Konzentration, zu einer Änderung der elektrophysiologischen Erscheinungen am Herzen und 2. kommt es durch die erhöhte Blutzuckerkonzentration zu einer direkten Beeinträchtigung des Herz-Stoffwechsels?

Unsere nur unwesentlich veränderten Kalium-Werte vor und nach Glucosebelastung lassen keine Korrelation zu den gefundenen EKG-Veränderungen erkennen. Zu dieser Erkenntnis kamen bereits CURRENS und CRAWFORD (7) und folgerten daraus, daß der Serum-Kalium-Spiegel kein Index für den Gesamtkaliumhaushalt, sondern lediglich ein momentanes Gleichgewicht zwischen Kalium-Aufnahme aus dem Gastro-Intestinaltrakt, Zellmetabolismus und Ausscheidung im Urin darstelle. Vielmehr glaubten sie, eine Beziehung zwischen Muskelkraft, einem Defizit an Kalium in der Muskulatur und EKG-Veränderungen erkennen zu können. In jedem Fall aber sahen sie in der intrazellulären Kalium-Konzentration die eigentliche Ursache der Veränderungen.

Auf die Änderung im Verhältnis von intra- zu extrazellulärem Kalium führen auch BRACCHETTI und ROSSI (5) die durch Glucosezufuhr verstärkten EKG-Befunde in Orthostase zurück.

Das Phänomen, daß, wann immer Glucose im Körper angehäuft - 32 - wird, eine Verlagerung von Phosphat und Kalium vom extra- in

den intrazellulären Raum stattfindet, untersuchten GROEN et al. (13) quantitativ. Sie fanden, daß Kalium dem Phosphat nicht nur passiv in die Zelle folgt, vielmehr schreiben sie beiden Ionen eine eigene Funktion zu. Die Autoren vermuten, daß  $K^+$ -Ionen im Austausch gegen  $H^+$ -Ionen zur Beseitigung saurer Äquivalente, die bei der Phosphorylierung von Glucose entstanden sind, in die Zelle einströmen. Der Einstrom von anorganischem Phosphat könnte dann zur Restitution von ATP aus ADP nötig sein. - Ähnliche Überlegungen führten die Gruppe um TUMIOTTO (43, 47) zu dem Ergebnis, daß die Hypokaliämie nach Glucosegabe nur sekundär auf trete, die eigentliche Ursache der EKG-Beeinflussung eine Störung der Phosphorylierungsvorgänge der Hexosen in der Herzmuskelfaser sei. Als Beweis wird die, auch von uns und vielen anderen Autoren (7, 12, 21, 22, 46) beobachtete, schlechte Übereinstimmung von EKG-Befunden mit der Höhe des Serum-Kalium-Spiegel angegeben. Darüber hinaus wird auf die Gleichartigkeit der Befunde bei geringerem Kalium-Abfall nach kombinierter Insulin/Glucosegabe verwiesen. Im einzelnen soll sich die Kohlenhydratbelastung negativ auf den Quotienten ATP/ADP auswirken, was Rückwirkungen auf die Herzmuskelzelle zur Folge habe (SZENT GYÖRGYJ). Da aber auch Fructosegaben, die keinen nennenswerten Einfluß auf den Blutzuckergehalt haben, EKG-Veränderungen nach sich ziehen, sehen die Autoren ihre Hypothese gestützt, der zufolge es die durch Glucosegabe hervorgerufene Stoffwechseländerung ist, die den entscheidenden Faktor für die EKG-Abweichungen darstellt.

GRUBNER und BEHR (14), KLEPZIG et al. (22), PARRISH (31) sowie ROCHLIN und EDWARDS (34) konnten mit Gaben von KCl-Lösungen, z. T. unabhängig von der tatsächlichen Höhe des Blut-Kalium-Spiegels, durch Glucose bedingte EKG-Änderungen kompensieren, was SOTGIU et al. (43) indes ausdrücklich ablehnen.

Zur Klärung dieser widersprüchlichen Befunde können vielleicht die Untersuchungen der letzten Jahre beitragen, bei denen systematische Messungen auf der Basis der Ionentheorie (HODKIN 1951, TRAUTWEIN 1961) vorgenommen wurden. So kommt ZIERLER

Kalium-Gehaltes am Rattenmuskel nach umfangreichen Berechnungen mittels der NERNST'schen Gleichung

$$E_K = R T / F \ln (K^+) _i / (K^+) _a$$

$E_K$  = Kalium-Gleichgewichtspotential

$(K^+) _i$  bzw.  $(K^+) _a$  = intra-bzw. extrazelluläre  
Kalium-Konzentration

R = Gaskonstante

T = absolute Temperatur

F = Faradaysche Konstante

zu dem Ergebnis, daß Insulin das Membranruhepotential in weniger als 1 Stunde um 5 mV anhebt. Innerhalb dieser Zeit verursachte Insulin keinen Anstieg des Quotienten  $K_i/K_a$ , jedoch stieg  $K_i$  innerhalb 2-3 Stunden um ca. 10 % an. Er schließt daraus, daß dieser Anstieg zu geringfügig sei und zu spät einsetze, um nach herkömmlicher Theorie die Hyperpolarisation zu erklären, so daß man annehmen darf, daß die Hyperpolarisation durch Insulin die Ursache für die Kalium-Verlagerung ist. Somit wäre möglicherweise auf Glucose reaktiv freigesetztes Insulin ein wesentlicher Faktor bei der Entstehung der EKG-Veränderungen (5, 34). PARRISH et al. (31) beschreiben T-Abflachungen und eine Verlängerung des Q - T - Intervalls nach Insulin induzierter Hypoglykämie unter 35 mg%.

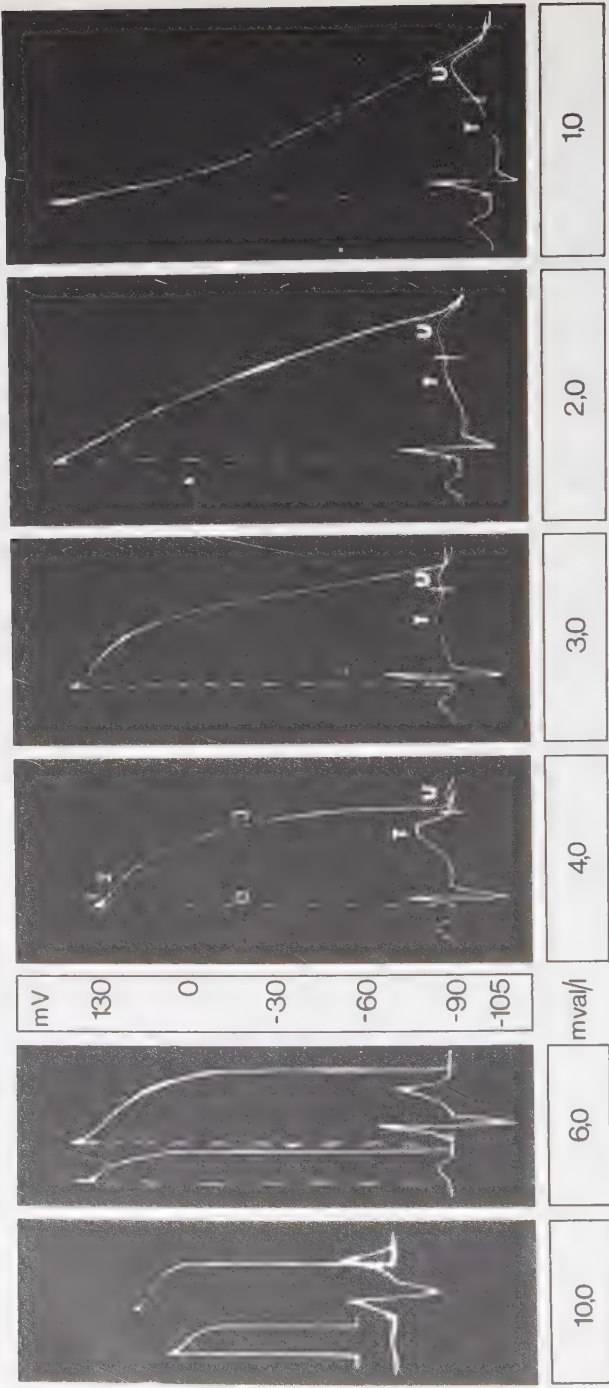
SURAWICZ und LEXINGTON (45) legen 1967 ausführlich die Bedeutung der Ionenkonzentrationen für das transmembrane Aktionspotential (AP) des Herzens dar, wobei folgendes im Zusammenhang mit dieser Untersuchung wesentlich erscheint. Das normale Membranruhepotential (MRP) der Muskelfasern in Vorhöfen und Kammern beträgt ca. - 90 mV. Depolarisation und die Umkehr der elektrischen Ladung wird durch den schnellen Einstrom von Natrium in die Zelle verursacht, wofür eine Permeabilitätssteigerung der Zellmembran für diese Ionenart die

Voraussetzung schafft. Während der 2. Phase ist die Wechselwirkung der Membran für Natrium und Kalium dergestalt, daß es zu keiner merklichen Änderung des Transmembranpotentials kommt. Die schnellere 3. Phase ist anscheinend bedingt durch eine Permeabilitätssteigerung für Kalium, wodurch ein schnelleres Austreten von Kalium aus der Zelle verursacht wird. Depolarisation und Repolarisation laufen während der Systole ab, während die Erholungsphase ( 4. Phase ) in der Diastole liegt. Im Verlauf letzterer verläßt das eingeströmte Natrium die Zelle, und Kalium strömt in die Zelle zurück, beides vermittelt einer energieverbrauchenden, hypothetischen "Ionenpumpe". - Die Summe aller De- und Repolarisationen der Vorhoffasern ist verantwortlich für die Entstehung von P im EKG, die der Kammern für die von QRS-Komplex, ST-Abschnitt und T-Welle. Die Dauer des QRS-Komplexes hängt nun ab von der Geschwindigkeit der ventrikulären Depolarisation. Die Dauer des ST-Abschnittes entspricht ungefähr der Phase 2, die der T-Welle der Dauer der Phase 3 des ventrikulären AP. Die Neigung jener 3. Phase ist gewöhnlich ähnlich der Neigung des terminalen Abschnittes von T. Ohne auf Einzelheiten näher einzugehen, seien die wesentlichsten der in Abb. 1 dargestellten Untersuchungen kurz beschrieben.

Hyperkaliämie führt 1. zur Verkürzung des AP und einem Anstieg der Geschwindigkeit der Phase 3, und 2. zu einer Erniedrigung des MRP. Der erste Effekt ist Folge einer erhöhten Membranpermeabilität für Kalium, der zweite bedingt durch eine Erniedrigung des transmembranen Konzentrationsgradienten des Kaliums.

Hypokaliämie, die von vielen Autoren für die gefundenen EKG-Veränderungen nach Kohlenhydratbelastung verantwortlich gemacht wird, führt zu einer Erhöhung des MRP der Ventrikelfasern und verlängert die Dauer des ventrikulären AP. Mit abfallen-

Abbildung 1



Darstellung des ventrikulären Aktionspotentials (AP) mit Projektion auf das Elektrokardiogramm bei verschiedenen extrazellulären Kalium-Konzentrationen (in mval/l) (Phaseneinteilung in Phase 1,2 u. 3 bei der Abbildung  $K^+$  4,0 mval/l). Wichtig sind die Verkürzung des AP, der schnellere Ablauf der Phase 3 und der zunehmende Abfall des MRP und der Amplitude des AP mit steigender  $K^+$ -Konzentration bei 6 und 10 mval/l. Bei fallender extrazellulärer  $K^+$ -Konzentration läuft die Phase 2 ständig schneller, Phase 3 dagegen immer langsamer ab, die Dauer des AP steigt an. Darüber hinaus wird das MRP ständig stärker negativ und die Amplitude des AP höher. (Modifiziert nach SURAWICZ und LEXINGTON (45) )

Näheres siehe Text

der Kalium-Konzentration steigt die AP-Dauer an; dem folgt eine zunehmende Steilheit der Phase 2, eine Abnahme derselben in Phase 3. Die Verlängerung der Repolarisationsphase wird mit abnehmender Kalium-Konzentration zunehmend gefolgt von einem Übergang der Kontur von konvex in konkav. Diese Konturänderungen des AP spiegeln sich im EKG als eine zunehmende Senkung des ST - Abschnittes, eine Abflachung der T - Amplitude und ein Anstieg der U - Wellen-Amplitude in den Standard- und praecordialen Brustwandableitungen. Die beobachtete Hyperpolarisation kann, insbesondere bei ausgeprägter Hypokaliämie, zu einem Anstieg der Amplitude und der Dauer von QRS führen (46), möglicherweise durch Verlängerung der Leitungsgeschwindigkeit infolge Vergrößerung der Differenz zwischen MRP und dem Schwellenpotential des AP. - Die Frage, ob diese Tatsache für die von uns gefundene signifikante QRS-Verbreiterung nach Glucosegabe anzuschuldigen sei, muß offen bleiben, insbesondere da der niedrigste von uns bestimmte Kalium-Wert bei 3,55 mval/l lag, die hier beschriebenen Veränderungen in "typischer" Form bei 78 % der Untersuchten erst bei einem Kalium-Spiegel von weniger als 2,7 mval/l auftraten. Auf die Unzulänglichkeit der Aussagekraft der Serumkaliumkonzentration wurde jedoch oben schon hingewiesen.

Interessant scheinen in diesem Zusammenhang noch die weiteren Beobachtungen von SURAWICZ et al. (45,46), daß 1. die Effekte einer schnellen extrazellulären Kalium-Änderung wesentlich differieren von den elektrophysiologischen Erscheinungen bei langsamer Änderung und 2., daß ein mäßiger Kalium-Anstieg ein abnorm flaches oder gar negatives T in ein aufrechtes verwandeln kann, ein Befund, den wir bei zwei Probanden erheben konnten. Auf Grund von Durchströmungsversuchen an isolierten Herzen glauben die Verfasser sicher zu sein, daß die EKG-Befunde Spiegelbild von Änderungen des transmembranen Aktionspotentials

sind, hervorgerufen durch einen geänderten Kalium-Gradienten zwischen den Membranen. Es wird für unwahrscheinlich gehalten, daß allein intrazelluläre Konzentrationsänderungen von Kalium ebenso deutliche Änderungen des Gradienten wie etwa ein Absinken des extrazellulären Kaliums zur Folge haben könnten, denn ein Abfall von 4 auf 2 mval/l im extrazellulären Raum bedeutet z. B. einen Anstieg des transmembranen Gradienten von 30 : 1 auf 60 : 1.

Dieser Frage sind VINA et al. (51) besonders nachgegangen, indem sie an Hunden systematisch Durchströmungsversuche mit isotonen, hyper- und hypotonen Elektrolytlösungen durchführten und mit auf das Epikard aufgesetzten Elektroden vom rechten Ventrikel, von Sulcus interventricularis und von der anatomischen Herzspitze ableiteten. Dabei fanden sie in guter Übereinstimmung mit der "Ionentheorie der Erregung" keine Änderungen des QRS-Komplexes und eine enorme Erhöhung der ersten Hälfte der ST-Strecke, proportional der Konzentration der verwendeten  $K^+$  - oder  $Rb^+ Cl^-$  - Lösungen.  $Na^+$ ,  $Li^+$  und  $Cs^+$  hatten keinen Einfluß auf die elektrokardiografischen Befunde. -

Wie bei den ionentheoretischen Überlegungen bestehen auch widersprüchliche Aussagen über eine mögliche Hypoxie des Herzmuskels bei Kohlenhydratbelastung.

SIMONSON et al. (38, 40) halten eine regelmäßig auftretende Verminderung der koronaren Durchblutung zumindest bei Herzgesunden für unwahrscheinlich, bzw. führen eine gelegentlich aufgetretene ST-Senkung auf eine "abnorme reflektorische Koronarkonstriktion" zurück (41).

BERMAN et al. (2) berichten über ballistokardiografische Untersuchungen, wobei sie 30 Minuten nach einer Mahlzeit ein Ansteigen des Herzminutenvolumens um durchschnittlich 1,4 l in der Kontrollgruppe, keine signifikanten Änderungen indes bei Patienten mit Angina pectoris fanden.

Erst die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten in der Kreislaufforschung haben in jüngster Zeit objektive Befunde ermöglicht, ähnlich wie bei den erweiterten Erkenntnissen auf dem Gebiet der Elektrophysiologie.

KILINSKII und VYSOKII (21) haben 1966 versucht, die hämodynamischen Zusammenhänge und die EKG-Veränderungen nach Zuckerbelastung bei Gesunden und Kranken zu klären, ausgehend von den Erkenntnissen BINGs (3), daß 30 % des gesamten vom Myokard verbrauchten Sauerstoffs für die vollständige Oxydation der Kohlenhydrate benötigt werden. Da nun die Aufnahme und Verwertung von Glucose im Myokard von der Blutzuckerkonzentration in den Koronarien abhängt, ist es klar, daß der  $O_2$ -Bedarf des Herzens mit ansteigendem Blutzuckerspiegel und vermehrter Verbrennung ansteigt (SOTGIU und TUMIOTTO (43) ).

Was nun ist die Erklärung für den scheinbaren Widerspruch, daß Glucose einen negativen Effekt auf die koronare Durchblutung mancher Patienten, in experimentellen Untersuchungen aber einen Anstieg der koronaren Durchblutung zur Folge hat? Die Erklärung glauben die Autoren darin zu sehen, daß zwar die Glucose den  $O_2$ -Bedarf des Herzens erhöht, die - vor allem arteriosklerotische - Koronarien den Bedarf nicht mehr decken, auf Grund ihrer Sklerosierung ihre Weite aber auch nicht mehr ändern können. Dem entsprächen auch die fehlenden oder sehr geringfügigen EKG-Änderungen bei klinisch Gesunden, während bei der Mehrzahl der 56 Patienten mit Koronarsklerose die charakteristischen EKG-Veränderungen nach Glucosegabe auftraten. - Zum Zeitpunkt deren deutlichster Manifestation vermochte die Beatmung mit  $O_2$  diese ganz oder teilweise zu unterdrücken, ließ sie aber 10 bis 15 Minuten nach Absetzen des  $O_2$  erneut auftreten. Mit Hilfe von radioaktivem  $Kr^{85}$  war es KILINSKII und VYSOKII möglich, bei 16 Patienten mit Koronarinsuffizienz, bei denen T-Veränderungen unter Glucosebelastung aufgetreten waren, gleichzeitig zentrale hämodynamische Untersuchungen vorzunehmen. Wegen der grundlegenden Wichtigkeit seien die Ergebnisse hier zitiert:

|                                     | vorher              | bei maximalem<br>Glucoseeffekt |
|-------------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| Herzminutenvolumen<br>(HMV in ml)   | 3521,76 $\pm$ 411,2 | 4275 $\pm$ 146,4               |
| Koronardurchblutung<br>( % des HMV) | 7,96 $\pm$ 1,124    | 8,55 $\pm$ 1,156               |
| Koronardurchblutung<br>( ml / min ) | 280,33 $\pm$ 30,24  | 365,51 $\pm$ 28,36             |
| Herzarbeit ( kg M )                 | 5204 $\pm$ 1,411    | 7,491 $\pm$ 1,53               |
| Koronarindex <sup>+</sup>           | 53,87               | 48,79                          |

Tabelle VIII

Der Zuckertest erzeugte also statistisch signifikante Anstiege des HMV, der koronaren Durchblutung und der Herzarbeit. Der signifikant gesenkte Koronarindex<sup>+</sup> zeigt besonders deutlich die ungünstigen Bedingungen, unter denen das Herz arbeiten mußte. -

Weiterhin konnten die tageszeitlichen Blutzuckerschwankungen schwerer Diabetiker - analog zu den durch Glucosegabe induzierten - mit Änderungen der T-Welle korreliert werden, die in 23 Fällen sowohl bei Hyperglykämie als auch bei der Entwicklung einer Hypoglykämie auftraten. Eine Korrelation der Kalium-Konzentration mit der Höhe des Blutzuckers und den EKG-Befunden ergab sich auch bei diesen Untersuchungen nur in 4 von 59 Fällen.

Eben diese fehlende zeitliche Beziehung zwischen EKG-Änderungen, Kalium-Spiegel und Grad der Hypokaliämie nach Glucosegabe nehmen SOTGIU und TUMIOTTO in ihrer 1967 veröffentlichten Arbeit (43) zum Anlaß, die genannten bisherigen theoretischen Erkenntnisse in Frage zu stellen. Sie stellen die Überlegung an, ob es möglich sei, daß eine EKG - Veränderung in Wirklichkeit einer echten biologischen Alteration nicht entspricht. Sie kommen zu dem Schluß, daß dies denkbar ist und man daher besser von " EKG - Modifikationen " als von " EKG - Verschlechterungen " sprechen sollte.

-----  
+Koronarindex = Koronardurchblutung / Herzarbeit

Darüber hinaus wird postuliert, ein T vom ischämischen Typ nach Glucosegabe sei immer Zeichen einer Ischämie, und zwar nicht etwa einer durch Glucosebelastung hervorgerufenen, sondern vielmehr einer Ischämie, die schon vorher bestanden habe, aber erst durch die Glucose in Erscheinung getreten sei. Diese echte biochemische EKG-Empfindlichkeit habe dank ihrer Fähigkeit, anderweitig nicht nachweisbare Veränderungen aufzudecken, auch eine große praktische Bedeutung.

Die von OSTRANDER et al. (28) geäußerte Vermutung eines engen Zusammenhanges zwischen Beeinträchtigung der Glucose - Toleranz und der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen scheint damit bestätigt. Sogenannte "unspezifische" EKG-Veränderungen sind somit häufig Zeichen koronarer oder hypertensiver Herzerkrankungen. Die Befunde, daß Diabetiker jeder Altersstufe in höherem Maße solche Erkrankungen aufweisen als statistisch erwartet, bekommen ihre besondere Bedeutung durch die Tatsache, daß nicht Schweregrad, sondern Dauer des Diabetes der wichtigste Faktor bei der Entstehung jeglicher Form von Gefäßerkrankungen zu sein scheint (29). Viele Menschen mit solchen Erkrankungen sind geringfügige oder latente Diabetiker, bei denen die arteriosklerotischen Erscheinungen die Kohlenhydratstoffwechselstörungen überschatten.

TZAGOURNIS et al. (48) betonen in diesem Zusammenhang besonders die außerordentlich wichtigen Wechselbeziehungen zwischen erhöhtem Fett-Spiegel, erhöhter Insulin-Aktivität im Serum und verminderter Glucosetoleranz (26, 33). Insbesondere in sehr frühen Stadien eines klinischen Diabetes ist oftmals eine solche Erhöhung der Insulin-Konzentration festzustellen, und es erscheint möglich, daß diese der herabgesetzten Glucosetoleranz sogar vorausgeht. - Alle diese Befunde stellen möglicherweise "Risikofaktoren" für die Entwicklung arteriosklerotischer Krankheitsbilder dar.

Trotz der Ergebnisse von RYAN et al. (35), die keine signifikanten Unterschiede der Glucosetoleranz bei Normalen, einer Gruppe mit nahen diabetischen Verwandten und Personen mit Koronarerkrankungen bei einer Massenuntersuchung fanden, sollte auf Grund

der geschilderten Zusammenhänge verminderter Glucosetoleranz und EKG-Veränderungen nach Belastungstests mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden. Gerade bei der gebotenen Kritik bei der Wertung der EKG-Modifikationen (10, 43), zeigen doch die Nachuntersuchungen von SIMONSON (40), wenn auch nur an 16 Patienten mit T - Abweichungen nach einem "Essentest", über 1 bis 3 Jahre deutliche kardiale Beschwerden bei 8, bei weiteren 2 Personen sogar eine nachfolgende Koronarthrombose.

Die vorliegenden Untersuchungen haben eindeutig bewiesen, daß statistisch gesicherte EKG-Veränderungen nach oraler Glucosebelastung auch bei "gesunden" Individuen auftreten.

Da wir bisher Veränderungen geringerer, eventuell sogar bedeutungsloserer Natur noch nicht sicher von pathognomonischen Befunden abgrenzen können, bleibt zu hoffen, daß durch Untersuchungen in größerem Rahmen Pathophysiologie und Topographie der EKG-Veränderungen nach Kohlenhydratbelastung sowohl bei "Gesunden", als auch bei "Kranken" besser geklärt werden können, als dies bisher möglich war.

Tabellen V bis VII

zum Text: pp. 22 bis 25

Tabelle V

|                                                | $\bar{X}$ |        |        |        | S      |        |        | Signifikanz (+)<br>( $P < 0,05$ ) |        |        | Anstiege         |       | Abfall |       |       |       | unverändert |       |
|------------------------------------------------|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----------------------------------|--------|--------|------------------|-------|--------|-------|-------|-------|-------------|-------|
|                                                | vorher    | n. 1h  | n. 2h  | vorher | n. 1h  | n. 2h  | V: 1 h | V: 2 h                            | 1: 2 h | 1: 2 h | v: 1h            | v: 2h | v: 1h  | v: 2h | 1: 2h | v: 1h | v: 2h       | 1: 2h |
| Kalium m val/l                                 | 4,16      | 4,13   | 4,08   | 0,26   | 0,31   | 0,35   |        |                                   |        |        | 10               | 8     | 10     | 14    | 16    | 2     | 2           | 0     |
| Frequenz /min                                  | 69,88     | 69,31  | 68,12  | 11,80  | 12,03  | 11,72  |        |                                   |        |        | 14               | 10    | 6      | 12    | 14    | 0     | 2           | 6     |
| P-Dauer sec                                    | 0,095     | 0,096  | 0,096  | 0,0095 | 0,0094 | 0,0081 |        |                                   |        |        | 6                | 6     | 4      | 3     | 5     | 17    | 17          | 17    |
| PQ-Dauer sec                                   | 0,160     | 0,163  | 0,162  | 0,021  | 0,020  | 0,024  |        |                                   |        |        | frequenzabhängig |       |        |       |       |       |             |       |
| relative PQ-Dauer %                            | 99,81     | 101,27 | 99,46  | 12,33  | 13,22  | 14,19  |        |                                   |        |        | 17               | 14    | 6      | 7     | 9     | 2     | 3           | 5     |
| QRS-Dauer sec.                                 | 0,088     | 0,090  | 0,089  | 0,0091 | 0,010  | 0,0092 | +      |                                   |        |        | 7                | 6     | 1      | 1     | 2     | 4     | 18          | 21    |
| QT-Dauer sec.                                  | 0,379     | 0,380  | 0,380  | 0,026  | 0,032  | 0,029  |        |                                   |        |        | frequenzabhängig |       |        |       |       |       |             |       |
| relative QT-Zeit %                             | 105,38    | 105,27 | 104,88 | 5,40   | 5,56   | 5,38   |        |                                   |        |        | 8                | 8     | 9      | 12    | 13    | 11    | 6           | 5     |
| Winkel $\alpha$ Grad                           | 58,12     | 57,96  | 57,19  | 16,38  | 16,66  | 16,54  |        |                                   |        |        | 10               | 6     | 8      | 10    | 10    | 9     | 6           | 10    |
| "Höchstes R" V <sub>1</sub> od. V <sub>2</sub> | 0,535     | 0,575  | 0,550  | 0,256  | 0,318  | 0,319  |        |                                   |        |        | 14               | 9     | 6      | 6     | 6     | 13    | 6           | 11    |
| m V V <sub>3</sub>                             | 0,717     | 0,754  | 0,794  | 0,332  | 0,404  | 0,470  |        |                                   |        |        | 12               | 14    | 9      | 8     | 7     | 10    | 6           | 5     |
| V <sub>4</sub>                                 | 0,802     | 0,900  | 0,927  | 0,351  | 0,415  | 0,480  |        |                                   |        |        | 13               | 15    | 12     | 9     | 11    | 9     | 4           | 0     |
| V <sub>5</sub> od. V <sub>6</sub>              | 1,035     | 1,027  | 1,013  | 0,384  | 0,376  | 0,392  |        |                                   |        |        | 10               | 7     | 8      | 11    | 12    | 13    | 5           | 7     |
| "Tiefstes S" V <sub>1</sub> od. V <sub>2</sub> | 1,288     | 1,365  | 1,340  | 0,482  | 0,607  | 0,567  |        |                                   |        |        | 10               | 13    | 10     | 11    | 11    | 12    | 5           | 2     |
| mV V <sub>3</sub>                              | 1,121     | 1,121  | 1,119  | 0,518  | 0,593  | 0,513  |        |                                   |        |        | 16               | 15    | 10     | 6     | 8     | 12    | 4           | 3     |
| V <sub>4</sub>                                 | 0,942     | 0,885  | 0,912  | 0,469  | 0,360  | 0,367  |        |                                   |        |        | 8                | 10    | 12     | 13    | 12    | 11    | 5           | 4     |
| V <sub>5</sub> od. V <sub>6</sub>              | 0,065     | 0,085  | 0,062  | 0,076  | 0,145  | 0,064  |        |                                   |        |        | 5                | 7     | 4      | 6     | 7     | 7     | 15          | 12    |
| $\sum S_{V1/2} + R_{V5/6}$ mV                  | 2,32      | 2,39   | 2,36   | 0,740  | 0,870  | 0,807  |        |                                   |        |        | 10               | 12    | 11     | 10    | 12    | 13    | 6           | 2     |
| $\sum S_{V5/6} + R_{V1/2}$ mV                  | 0,602     | 0,665  | 0,610  | 0,270  | 0,350  | 0,320  | +      |                                   |        |        | 15               | 10    | 5      | 5     | 8     | 16    | 6           | 8     |
| Übergangszone                                  |           |        |        |        |        |        |        |                                   |        |        | 4                | 5     | 4      | 4     | 4     | 3     | 18          | 17    |

Tabelle VI

| T-Amplitude<br>in Ableitung | $\bar{X}$ |        |        |       | S     |       |        | Signifikanz (+)<br>(P < 0,05) |        |       | Anstiege |       |       |       | Abfälle |       |       | Unverändert |  |  |
|-----------------------------|-----------|--------|--------|-------|-------|-------|--------|-------------------------------|--------|-------|----------|-------|-------|-------|---------|-------|-------|-------------|--|--|
|                             | vorh.     | n. 1h  | n. 2h  | vorh. | n. 1h | n. 2h | V: 1 h | V: 2 h                        | 1: 2 h | v: 1h | v: 2h    | 1: 2h | v: 1h | v: 2h | 1: 2h   | v: 1h | v: 2h | 1: 2h       |  |  |
| I                           | 0,267     | 0,250  | 0,258  | 0,096 | 0,103 | 0,105 |        |                               |        | 4     | 6        | 8     | 9     | 10    | 6       | 13    | 10    | 12          |  |  |
| II                          | 0,346     | 0,325  | 0,312  | 0,100 | 0,120 | 0,122 |        | +                             |        | 7     | 3        | 4     | 11    | 13    | 7       | 8     | 10    | 15          |  |  |
| III                         | 0,079     | 0,087  | 0,079  | 0,114 | 0,106 | 0,108 |        |                               |        | 7     | 4        | 5     | 5     | 5     | 8       | 14    | 17    | 13          |  |  |
| aVR                         | -0,265    | -0,252 | -0,260 | 0,095 | 0,099 | 0,100 |        |                               |        | 10    | 9        | 2     | 5     | 6     | 6       | 11    | 11    | 18          |  |  |
| aVL                         | 0,096     | 0,079  | 0,081  | 0,090 | 0,075 | 0,072 | +      |                               |        | 3     | 4        | 6     | 10    | 9     | 4       | 13    | 13    | 16          |  |  |
| aVF                         | 0,194     | 0,181  | 0,190  | 0,085 | 0,079 | 0,093 |        |                               |        | 4     | 6        | 9     | 9     | 7     | 5       | 13    | 13    | 12          |  |  |
| V <sub>1</sub>              | 0,146     | 0,108  | 0,098  | 0,234 | 0,205 | 0,224 |        |                               |        | 6     | 9        | 9     | 11    | 14    | 9       | 9     | 3     | 8           |  |  |
| V <sub>2</sub>              | 0,531     | 0,487  | 0,500  | 0,259 | 0,254 | 0,262 | +      |                               |        | 6     | 8        | 11    | 16    | 14    | 7       | 4     | 4     | 8           |  |  |
| V <sub>3</sub>              | 0,620     | 0,590  | 0,621  | 0,278 | 0,224 | 0,240 |        |                               |        | 7     | 10       | 15    | 14    | 12    | 5       | 5     | 4     | 6           |  |  |
| V <sub>4</sub>              | 0,552     | 0,529  | 0,552  | 0,212 | 0,205 | 0,216 |        |                               |        | 8     | 11       | 12    | 13    | 12    | 9       | 5     | 3     | 5           |  |  |
| V <sub>5</sub>              | 0,279     | 0,244  | 0,248  | 0,141 | 0,117 | 0,118 | +      | +                             |        | 5     | 4        | 9     | 15    | 12    | 8       | 6     | 10    | 9           |  |  |
| V <sub>6</sub>              | 0,244     | 0,217  | 0,219  | 0,106 | 0,129 | 0,113 |        |                               |        | 2     | 3        | 9     | 16    | 12    | 5       | 8     | 11    | 12          |  |  |

| T-Welle       | I     |    |    | II    |    |    | III   |    |    | aVR   |    |    | aVL   |    |    | aVF   |    |    |
|---------------|-------|----|----|-------|----|----|-------|----|----|-------|----|----|-------|----|----|-------|----|----|
|               | vorh. | 1h | 2h | vorh. | 1h | 2h | vorh. | 1h | 2h | vorh. | 1h | 2h | vorh. | 1h | 2h | vorh. | 1h | 2h |
| isoelektrisch | 0     | 0  | 0  | 0     | 0  | 0  | 3     | 2  | 3  | 0     | 0  | 0  | 1     | 5  | 4  | 0     | 0  | 1  |
| > 1/6 R       | 26    | 26 | 26 | 25    | 22 | 21 | 13    | 12 | 12 | 24    | 23 | 24 | 21    | 19 | 18 | 21    | 17 | 18 |
| < 1/6 R       | 0     | 0  | 0  | 1     | 4  | 5  | 4     | 7  | 6  | 2     | 3  | 2  | 1     | 0  | 2  | 5     | 9  | 7  |
| > 2/3 R       | 3     | 2  | 3  | 0     | 2  | 1  | 2     | 2  | 2  | 2     | 2  | 1  | 5     | 4  | 5  | 1     | 2  | 1  |
| diskordant    | 0     | 0  | 0  | 0     | 0  | 0  | 6     | 5  | 5  | 0     | 0  | 0  | 3     | 2  | 2  | 0     | 0  | 0  |

| T-Welle       | V <sub>1</sub> |    |    | V <sub>2</sub> |    |    | V <sub>3</sub> |    |    | V <sub>4</sub> |    |    | V <sub>5</sub> |    |    | V <sub>6</sub> |    |    |
|---------------|----------------|----|----|----------------|----|----|----------------|----|----|----------------|----|----|----------------|----|----|----------------|----|----|
|               | vorh.          | 1h | 2h | vorh.          | 1h | 2h | vorh.          | 1h | 2h | vorh.          | 1h | 2h | vorh.          | 1h | 2h | vorh.          | 1h | 2h |
| isoelektrisch | 3              | 2  | 2  | 0              | 0  | 0  | 0              | 0  | 0  | 0              | 0  | 0  | 0              | 0  | 0  | 0              | 0  | 0  |
| > 1/6 R       | 17             | 16 | 14 | 25             | 25 | 25 | 25             | 26 | 25 | 26             | 26 | 25 | 26             | 23 | 23 | 25             | 21 | 22 |
| < 1/6 R       | 0              | 0  | 0  | 0              | 0  | 0  | 0              | 0  | 1  | 0              | 0  | 1  | 0              | 3  | 3  | 1              | 5  | 4  |
| > 2/3 R       | 12             | 10 | 8  | 20             | 17 | 20 | 17             | 17 | 17 | 12             | 10 | 13 | 0              | 0  | 0  | 0              | 0  | 0  |
| diskordant    | 6              | 8  | 10 | 1              | 1  | 1  | 1              | 0  | 0  | 0              | 0  | 0  | 0              | 0  | 0  | 0              | 0  | 0  |

Tabelle VII

Abbildungen 2 bis 7

zum Text: pp. 23 bis 25

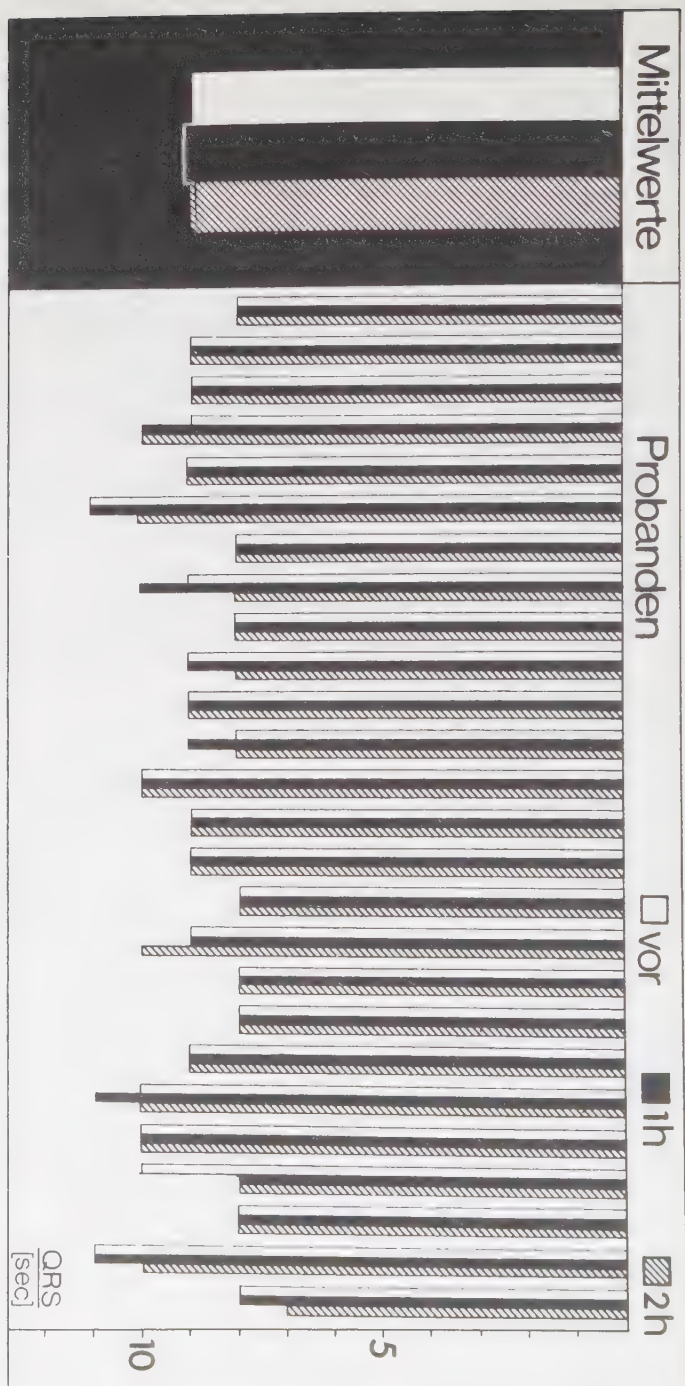
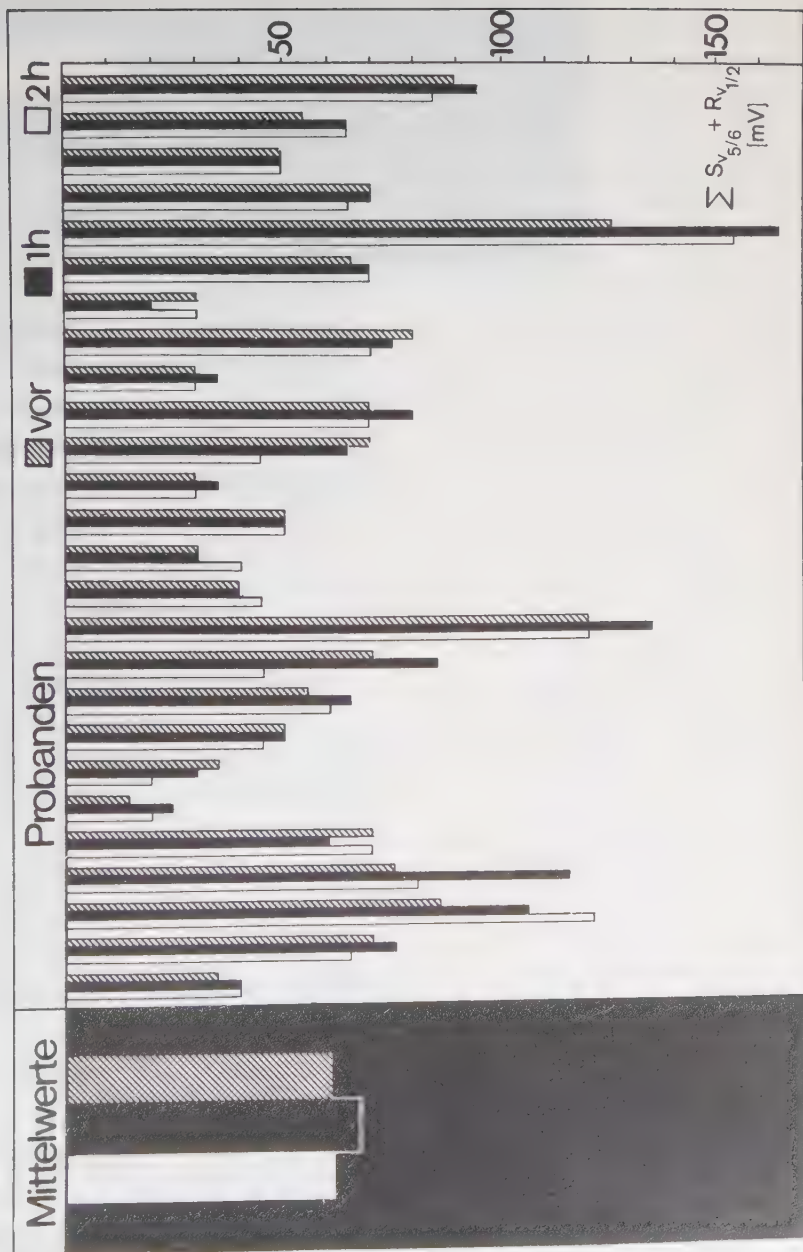


Abbildung 2



bbildung 3

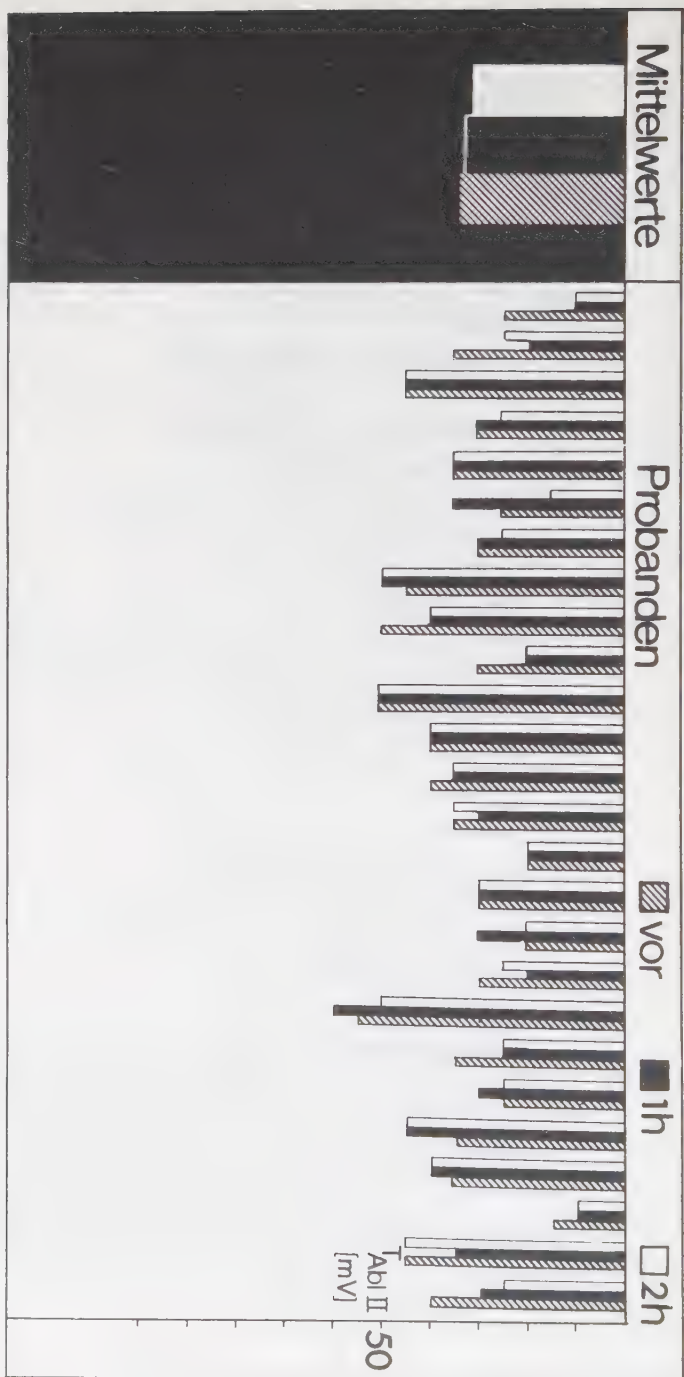
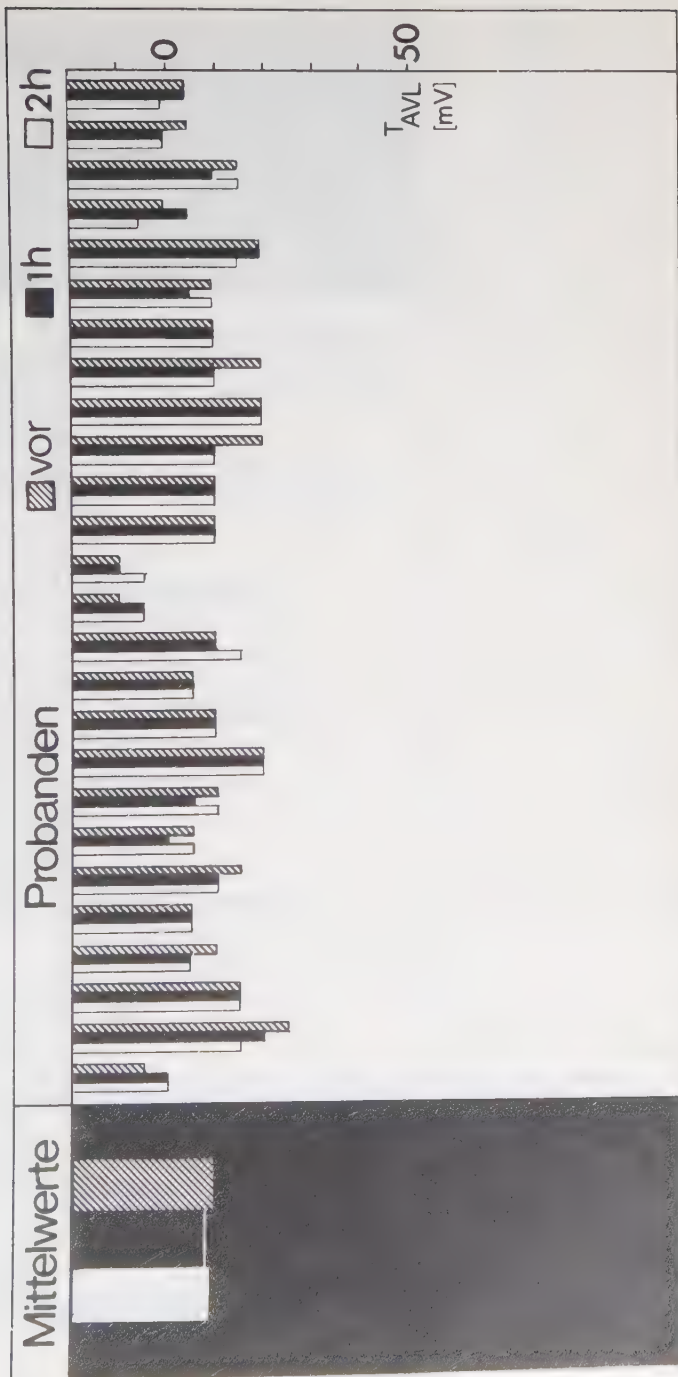


Abbildung 4

Abbildung 5



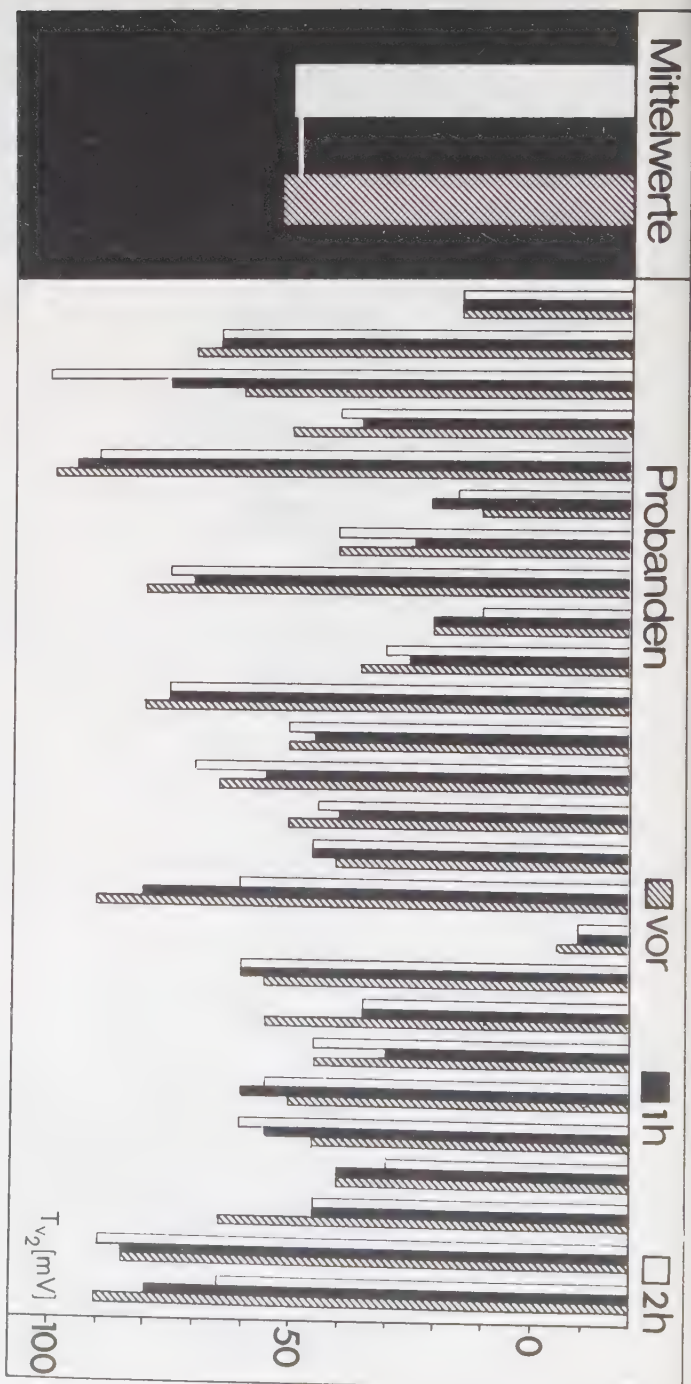
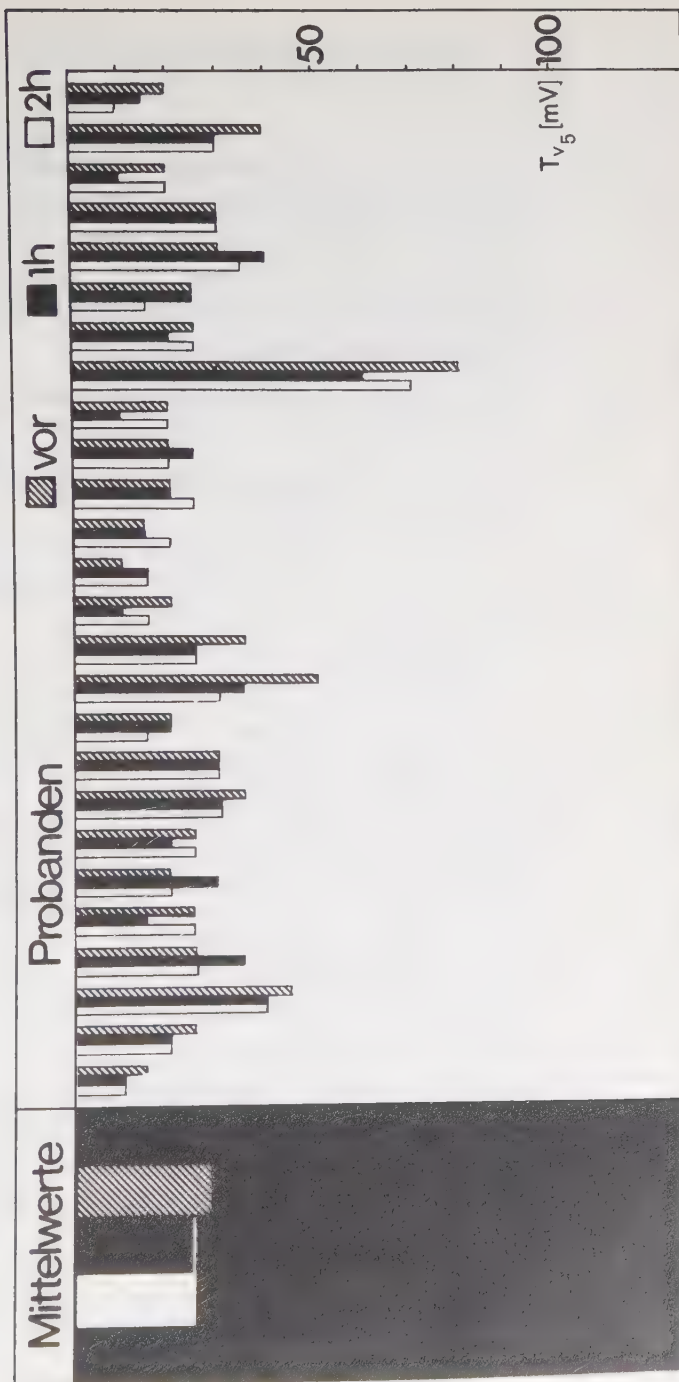


Abbildung 6



## V. ZUSAMMENFASSUNG

An 19 männlichen und 7 weiblichen Versuchspersonen wurde eine individuell dosierte, einzeitige orale Belastung mit 1 g Glucose pro kg Körpergewicht durchgeführt, und die Veränderungen des Ruhe - EKGs in den Ableitungen I bis III, aVR, aVL, aVF und  $V_1$  bis  $V_6$  sowie der Serum - Kalium - Konzentration 1 und 2 Stunden nach der Belastung untersucht.

Dabei zeigten sich keine statistisch signifikanten Änderungen der Kalium-Konzentration zwischen den Zeiten.

Im EKG wurden folgende statistisch signifikanten Veränderungen beobachtet:

1. Eine Verbreiterung von QRS 1 Stunde nach Glucosegabe,
2. ein Ansteigen des " Sokolow-Lyon-Index "rechts" " nach 1, ein Abfall zwischen 1 und 2 Stunden,
3. Depressionen der T - Amplitude in aVI, und  $V_2$  nach 1, in II nach 2 und in  $V_5$  1 und 2 Stunden nach der Belastung und
4. eine Unterbesetzung der " Gruppe  $T > 1/6 R$  " in den zusammengefaßten Ableitungen  $V_3$  bis  $V_6$

Darüber hinaus fanden sich häufig Veränderungen der Übergangszone, der Größe der R- und S-Amplituden sowie der Kerbungen des QRS-Komplexes, deren Signifikanz sich aber statistisch nicht sichern ließ.

Nur geringfügige Änderungen zeigten die P-, PQ-, relative PQ- und die QT-Dauer, die ST-Strecke, die mittlere Frequenz, der Winkel  $\alpha$  sowie die U-Welle.

An Hand der Literatur werden die Ergebnisse insbesondere unter elektrophysiologischen und hämodynamischen Gesichtspunkten diskutiert. Dabei wird die Bedeutung verminderter Glucosetoleranz bei der Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen herausgestellt, und die Beachtung dieser Zusammenhänge bei Glucosetoleranztests empfohlen.

## VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Berman, B. :  
Electrocardiographic changes following meals  
in patients with angina pectoris.  
J. Lab. Clin. Med. 33: 1501 (1948)
2. Berman, B., Braunstein, J. R. and McGuire, J. :  
The effect of meals on the electrocardiogram  
and the ballistocardiogram in patients with  
angina pectoris.  
Circulation 1: 1017-1025 (1950)
3. Bing, R. J. :  
Myocardial metabolism.  
Circulation 12: 635-647 (1955)
4. Boehringer und Soehne:  
Enzymatische Bestimmung der "wahren Glucose"  
(Farb-Test).  
Biochemica "Boehringer" Mannheim,  
7. Aufl., (1962)
5. Bracchetti, D. e Rossi, F. :  
Effetti del carico orale di glucosio sull'elettro-  
cardiogramma ortostatico in soggetti normali.  
G. Clin. med. 44, 9: 880-893 (1963)
6. Cavalli-Sforza, L. :  
Grundbegriffe der Biometrie,  
1. Aufl. (G. Fischer Verlag, Stuttgart 1964)
7. Currens, J. H. and Crawford, J. D. :  
The electrocardiogram and disturbance of  
potassium metabolism.  
New. Engl. J. Med. 243, 22: 843-850 (1950)
8. Debenedetti, V. e Ravera, M. :  
Ricerche sulle modificazioni elettrocardio-  
grafiche da carico glucosio  
Atti Soc. ital. Cardiol. Vol. II: 411 - 413 (1958)
9. Eppendorf:  
Arbeitsanleitung zur Bestimmung von Natrium,  
Kalium und Calcium im Serum und Harn.  
Eppendorf-Gerätebau, Hamburg

10. Friedberg, C. K. and Zager, A. :  
       "Nonspecific" ST and T-wave changes.  
       Circulation 23: 655-661 (1961)
  
11. Gardberg, M. and Olsen, J. :  
       Electrocardiographic changes induced by the  
       taking of food.  
       Amer. Heart. J. 17: 725-727 (1939)
  
12. Gooch, W. M. , Mintz, A. A. and Nora, J. J. :  
       The lack of effect of glucose ingestion upon  
       electrocardiograms in children.  
       J. Pediat. 71, 3: 410-413 (1967)
  
13. Groen, J. , Willebrands, A. F. , Kamminga, C. E. ,  
       van Schothorst, H. K. and Godfried, E. G. :  
       Effects of glucose administration on the  
       potassium and inorganic phosphate content  
       of the blood serum and the electrocardiogram  
       in normal individuals and in non-diabetic  
       patients.  
       Acta med. scand. 141: 352-366 (1952)
  
14. Grubner, R. S. and Behr, D. J. :  
       Role of electrolytes in origin of ischemic  
       cardiac pain and associated electrocardio-  
       graphic abnormalities.  
       Circulation 16: 889 (1957)
  
15. Gutsche, H. :  
       Auswertung einer Diabetes-Früherkennungs-  
       aktion in Berlin.  
       Bundesgesundheitsblatt 10, 26: 408-412 (1967)
  
16. Heinecker, R. :  
       EKG - Fibel,  
       6. Aufl. (G. Thieme Verlag, Stuttgart 1965)
  
17. Herrmann, N. :  
       in: Medizinisch-chemische Untersuchungs-  
       methoden 10. Aufl. , p. 58 (Verlag Chemie  
       GMBH, Weinheim 1962)
  
18. Holzmann, M. :  
       Klinische Elektrokardiographie,  
       5. Aufl. (G. Thieme Verlag, Stuttgart 1965)

19. Hugget, A. St. G. and Nixon, D. A. :  
         Enzymic determination of blood glucose.  
         Biochem. J. 66: 12 P (1957)
  
20. Kerr, J. W. and Duthie H. L. :  
         Post-prandial electrocardiographic changes  
         before and after gastrectomy.  
         Brit. Heart J. 24: 221-232 (1962)
  
21. Kilinskii, E. L. and Vysokii, F. F. :  
         Production of electrocardiographic changes  
         in sugar tests.  
         Fed. Proc. (Transl. Suppl.) 25: 794-796 (1966)
  
22. Klepzig, H., Reindell, H. und Tecklenborg, E. :  
         Über flüchtige Veränderungen von T im Brust-  
         wand-Elektrokardiogramm.  
         Dtsch. med. Wschr. 23: 910-913 (1957)
  
23. Lepeschkin, E. :  
         Das Elektrokardiogramm,  
         2. Aufl. (Verlag von Theodor Steinhoff,  
         Dresden-Leipzig 1947)
  
24. Linder, A. :  
         Planen und Auswerten von Versuchen,  
         2. Aufl., p. 29 (Birkhäuser Verlag, Basel  
         und Stuttgart 1959)
  
25. Merck, E. AG:  
         Medizinisch-chemische Untersuchungsme-  
         thoden, 10. Aufl., pp. 59/60 (Verlag Che-  
         mie GMBH, Weinheim 1962)
  
26. Nestel, P. J., Carroll, K. F. and Silverstein, M. S. :  
         Influence of free-fatty-acid metabolism  
         on glucose tolerance.  
         Lancet: 2: 115-117 (1964/II)
  
27. Ostrander, L. D. :  
         The effect of glucose ingestion upon  
         electrocardiograms in an epidemiological  
         study.  
         Amer. J. Med. Sci. 251, 4: 399-404 (1966)

28. Ostrander, L. D., Brandt, R. L., Kjelsberg, M. O. and Epstein, F. H. :  
Electrocardiographic findings among the  
adult population of a total natural community,  
Tecumseh, Michigan  
Circulation 31: 888-898 (1965)
29. Ostrander, L. D., Francis, T., Hayner, N. S., Kjelsberg, M. O.  
and Epstein, F. H. :  
The relationship of cardiovascular disease  
to hyperglycemia.  
Ann. Intern. Med. 62, 6: 1188-1198 (1965)
30. Ostrander, L. D. and Weinstein, B. J. :  
Electrocardiographic changes after glucose  
ingestion.  
Circulation 30, 1: 67-76 (1964/I)
31. Parrish, A. E., Sugar, J. N. and Fazekas, J. F. :  
A relationship between electrocardiographic  
changes and hypokalemia in insulin-  
induced hypoglycemia.  
Amer. Heart J. 43: 815-820 (1952)
32. Praetorius, F. und Neuhaus, G. :  
Zur Beurteilung der hämodynamischen Situation  
aus dem Vorhof-Elektrokardiogramm.  
Arch. Kreisl.-Forsch. 53, 1-2: 131-146 (1967)
33. Randle, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N., Newsholme, E. :  
The glucose fatty-acid cycle its role in  
insulin sensitivity and the metabolic  
disturbances of diabetes mellitus.  
Lancet: 1: 785-789 (1963/I)
34. Rochlin, I. and Edwards, W. L. J. :  
The misinterpretation of electrocardiograms  
with postprandial T-wave inversion.  
Circulation 10: 843-849 (1954)
35. Ryan, W. G., Economou, P. G. and Schwartz, T. B. :  
Intravenous glucose tolerance test in an  
industrial population.  
Diabetes 16, 3: 171-174 (1967)
36. Schaefer, H. :  
Das Elektrokardiogramm,  
1. Aufl., pp. 46-48 (Springer Verlag Berlin-  
Göttingen-Heidelberg 1951)

37. Schneider, K. W. :  
Über die Beeinflussung des Ekg durch intra-  
venöse Zucker-Injektionen.  
Ärztl. Wschr. 7: 885-889 (1952)
38. Simonson, E., Alexander, H., Henschel, A. and Keys, A. :  
The effect of meals on the electrocardiogram  
in normal subjects.  
Amer. Heart J. 32, 2: 202-214 (1946)
39. Simonson, E., Blackburn, H., Puchner, T. C., Eisenberg, P.,  
Ribeiro, F. and Meja, M. :  
Sex differences in the electrocardiogram  
Circulation 22: 598-601 (1960)
40. Simonson, E. and McKinlay, C. A. :  
The meal test in clinical electrocardiography.  
Circulation 1: 1006-1016 (1950)
41. Simonson, E., McKinlay, C. A. and Henschel, A. :  
Effect of meals on the electrocardiogram  
of cardiac patients.  
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 63: 542-543 (1946)
42. Sokolow, M. and Lyon, T. P. :  
The ventricular complex in left ventricular  
hypertrophy as obtained by unipolar precor-  
dial and limb leads.  
Amer. Heart J. 37: 161-186 (1949)
43. Sotgiu, G. et Tumiotto, G. :  
Les modifications electrocardiographiques  
apres administration de glucose:  
Leur importance metabolique et clinique.  
Acta cardiol. 14: 284-293 (1967)
44. Sowton, E. :  
Cardiac infarction and the glucose-tolerance  
test.  
Brit. Med. J. 1: 84-86 (1962/I)
45. Surawicz, B. and Lexington, K. :  
Relationship between electrocardiogram and  
electrolytes.  
Amer. Heart J. 73, 6: 814-834 (1967)

46. Surawicz, B., Kunin, A. S. and Sims, E. A. H. :  
Effects of haemodialysis and of glucose-insulin administration on plasma potassium and on the electrocardiogram.  
Circulat. Res. 12: 145-151 (1963)
47. Tumiotto, G., Oliva, A., Cattini, G. C. et Barbieri, L. :  
Contribution a l'étude des correlations existant entre le metabolisme cardiaque et l'électrocardiogramme.  
Modifications electrocardiographiques consecutives a l'administration de glucose.  
Acta cardiol. 11: 480-495 (1956)
48. Tzagournis, M., Seidensticker, J. F. and Hamwi, G. J. :  
Serum insulin, carbohydrate, and lipid abnormalities in patients with premature coronary heart disease.  
Ann. Int. Med. 67, 1: 42-47 (1967)
49. U. S. Department of Health, Education, and Welfare:  
Health statistics from the U. S. National Health Survey  
Series A-No. 4 (May 1962)
50. Vallance-Owen, J. and Ashton, W. L. :  
Cardiac infarction and insulin antagonism.  
Lancet 1: 1226 (1963)
51. Vina, J., Bellido, J. und Morato, F. :  
Experimentelle elektrokardiographische Untersuchungen beim Hund über den Einfluß der Alkali-Ionen.  
Z. Biol. 115, 3: 185-193 (1966)
52. Weber, E. :  
Grundriß der biologischen Statistik,  
5. Aufl. (VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1964)
53. Wilson, F. N. and Finch, R. :  
The effect of drinking iced-water upon the form of the T deflection of the electrocardiogram.  
Heart 10: 275-278 (1927)
54. Zapfe, H. und Hatano, Y. :  
Veränderungen im Ekg gesunder Erwachsener während des Tagesablaufes.  
Z. Kreisl. -Forsch. 56, 4: 411-423 (1967)

55. Zierler, K. L. :

Effect of insulin on membrane potential and potassium content of rat muscle.

Amer. J. Physiol. 197, 3: 515-523 (1959)

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Privat-Dozent Dr. med.  
Gerhard LAUDAHN für die freundliche Überlassung des  
Themas und die unermüdliche Unterstützung bei der Durch-  
führung der Arbeit.

Für die Hilfe bei den klinischen Untersuchungen im Städtischen  
Krankenhaus Berlin-Wilmersdorf sei Herrn Chefarzt Dr. med.  
Hubert HÖTZL mein Dank ausgesprochen.

Herrn Dr. rer. nat. Edzard HARTMANN danke ich für die  
Beratung bei der Anlage und Durchführung der statistischen  
Untersuchungen mittels elektronischer Arbeitsprogramme in  
der Abteilung für Verfahrensentwicklung der SCHERING AG.

## Lebenslauf

Am 24. 6. 1944 wurde ich als zweites Kind des Bankkaufmannes Ludwig und seiner Ehefrau Helene, geb. Hoster in Berlin geboren.

1950 wurde ich in die 21. Volksschule in Berlin - Spandau eingeschult, 1954 in die 1. Grundschule umgeschult. 1956 trat ich in das Kant-Gymnasium in Spandau ein und legte dort im altsprachlichen Zug 1963 meine Reifeprüfung ab.

Im selben Jahre wurde ich Student der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin und bestand dort 1964 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung, 1965 die Ärztliche Vorprüfung und im Jahre 1969 das Staatsexamen.





